## 世界知的所有権機関 際事務局



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6

C07D 215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93, 401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K 31/47, 31/505

**A1** 

(11) 国際公開番号

WO97/17329

(43) 国際公開日

1997年5月15日(15.05.97)

(21) 国際出願番号

PCT/JP96/03229

(22) 国際出願日

1996年11月5日(05.11.96)

(30) 優先権データ

特願平7/313555

1995年11月7日(07.11.95) JР Љ

特願平8/62121 1996年2月23日(23.02.96)

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)

麒麟麦酒株式会社(KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区新川二丁目10番1号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者;および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)

久保和生(KUBO, Kazuo)[JP/JP]

大山伸一(OHYAMA, Shinichi)[JP/JP]

清水寿通(SHIMIZU, Toshiyuki)[JP/JP]

西鳥羽剛(NISHITOBA, Tsuyoshi)[JP/JP]

加藤愼一郎(KATO, Shinichiro)[JP/JP]

室岡秀子(MUROOKA, Hideko)[JP/JP]

小林好子(KOBAYASHI, Yoshiko)[JP/JP]

〒370-12 群馬県高崎市宮原町3番地

麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma, (JP)

(74) 代理人

弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号

富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo,(JP)

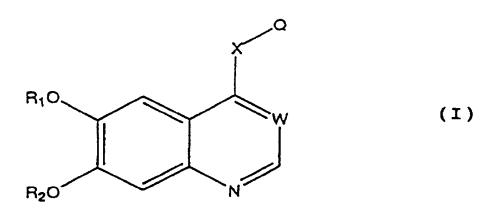
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, (81) 指定国 CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG)、ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)、 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類

国際調査報告書

(54)Title: QUINOLINE DERIVATIVES AND QUINAZOLINE DERIVATIVES INHIBITING AUTOPHOSPHORYLATION OF GROWTH FACTOR RECEPTOR ORIGINATING IN PLATELET AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(54)発明の名称 血小板由来成長因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体およびそれら を含有する薬学的組成物



(57) Abstract

Novel quinoline derivatives and quinazoline derivatives represented by general formula (I) which have an inhibitory effect on the autophosphorylation of growth factor receptors originating in platelets and pharmaceutically acceptable salts thereof; pharmaceutical compositions containing these compounds; and a method for treating diseases relating to the abnormal proliferation of cells such as the proliferation of tumors, wherein  $R_1$  and  $R_2$  represent each H or  $C_{1.4}$  alkyl, or  $R_1$  and  $R_2$  together form  $C_{1.3}$  alkylene; X represents O. S or CH2; W represents CH or N; and Q represents substituted aryl or substituted heteroaryl.

### (57) 要約

## 本発明は、下式(Ⅰ):

$$R_1O$$

$$R_2O$$

$$N$$

$$(1)$$

# 

1

#### 明 細 書

血小板由来成長因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体 ならびにキナゾリン誘導体およびそれらを含有する薬学的組成物

#### 技 術 分 野

本発明は、異常な細胞増殖に対する阻害作用を有する新規なキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩に関する。さらに詳細には、本発明は、血小板由来成長因子受容体自己リン酸化阻害作用を有するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩に関する。

## 背 景 技 術

細胞の増殖においては、インスリン、上皮細胞成長因子あるいは血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor,以下PDGFと略す)などの成長因子が重要な役割を果たしており、中でもPDGFは強力な細胞増殖因子として細胞の増殖・分化調節に関わっていることが知られている(Cell, 46, 155(1986))。しかしながら、白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの疾患や病態においては、病態部位におけるPDGFやPDGF受容体の異常産生が生じており、これらの疾患においては病態箇所での細胞の異常増殖状態が観察される。即ちこれはPDGFやPDGF受容体の過剰産生に伴う細胞増殖シグナルの過剰状態であり、これらの病態を改善するためには細胞増殖シグナルの伝達を抑制する必要がある。

一つの試みとして、抗PDGF抗体の投与により病態における細胞の異常増殖を抑制した例が報告されている(J. Exp. Med., 175, 1413(1992))が、抗PDGF抗体がタン

WO 97/17329

パク質分子であるため、治療薬として用いるには生体内での安定性や投与方法等 に問題がある。

一方、細胞においてはPDGFがPDGF受容体に結合することによりこの受容体に存在するチロシンキナーゼが活性化することが知られている。この受容体チロシンキナーゼは受容体自体の自己リン酸化を介する細胞内のシグナル伝達に関与しており細胞増殖に重要な役割を果たしている。病態時においてはこの細胞内シグナル伝達が過剰状態に陥っていると考えられる。従って、PDGFによる細胞増殖シグナル伝達を抑制するもう一つの試みとして、PDGF受容体自己リン酸化の阻害が考えられる。

低分子化合物であるPDGF受容体自己リン酸化阻害剤を用いて細胞増殖を制御した例は文献に示されている(Cancer Research, 54,6106(1994)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA.,92,2558(1995))。以上のことから、PDGF受容体自己リン酸化阻害剤が白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの多くの疾患に有用であると考えられる。

従来公知のPDGF受容体自己リン酸化阻害剤としては、例えば、3-アリールキノリン類として、J. Med. Chem., 37, 2627(1994), J. Med. Chem., 37, 2129(1994)、および特表平6-507643号公報、3-アリールキノキサリン類として、Cancer Research, 54, 6106(1994) および4-ピリジル-2- アリールピリミジン類として、Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 2558(1995) が知られている。

しかしながら、アリール基またはヘテロアリール基と、キノリン骨格またはキナゾリン骨格の4位とが1個の酸素原子、硫黄原子または炭素原子を介して結合した構造を有し、かつPDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する化合物は、本発明者らの知る限りにおいて、これまで全く知られていない。

また、従来公知のキノリン誘導体としては、特公平1-246263号公報に

記載されている {4-[(7-クロロ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} (4-フルオロフェニル) メタノンが知られている。この公知化合物は、殺真菌剤として用いられるものであり、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用に関する報告はない。

また、4-アリールキノリンに関するものとして、J. Med. Chem., 14, 1060(1971), Acta Chim. Hung., 112, 241(1983)、特公昭63-51375号公報、ドイツ特許第3101544号、特公平1-246263号公報、米国特許3936461号が知られている。これら公知化合物は、各々血圧降下剤またはその製造中間体、有害生物防除剤、植物成長調整剤、殺真菌剤またはアンギナ治療薬として報告されており、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用に関する報告はない。

よって、PDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規化合物を開発し得たならば、産業上益することは多大であろう。

本発明は、PDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規化合物を提供することを主たる目的とする。

## 発明の開示

本発明者らは、上記の目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、アリール 基またはヘテロアリール基と、キノリン骨格またはキナゾリン骨格の4位とが1 個の酸素原子、硫黄原子または炭素原子を介して結合した構造を有する化合物が、 その目的に適ったものであることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成す るに至った。

即ち、本発明は、次式(I)で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン 誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩を提供するものである。

$$R_1O$$
 $W$ 
 $R_2O$ 
 $N$ 
 $W$ 
 $(1)$ 

(式中、R $_1$ およびR $_2$ は個別にH、C $_1$ -C $_5$ アルキルであるか、あるいは R $_1$ とR $_2$ は一緒になってC $_1$ -C $_3$ のアルキレンを形成するものであり、Wは CHまたはNであり、

- 1 WがCHの場合、
- (a) XはOまたはSであり、Qは、

## 式(II):

[式中、mは1、2または3であり、R  $_3$ は個別にCN、OH、 $_1$ の $_2$ 0  $_3$ 0  $_4$ 0  $_4$ 7  $_4$ 7  $_4$ 7  $_4$ 7  $_4$ 7  $_4$ 7  $_5$ 7  $_4$ 7  $_4$ 7  $_4$ 7  $_5$ 7  $_5$ 7  $_4$ 7  $_4$ 7  $_4$ 7  $_5$ 8  $_5$ 9

## 式 (III):

[式中、mは既述の定義と同義であり、 $R_3$  は個別にOH、 $C_1$   $-C_5$  T ル キル、 $C_1$   $-C_4$  T ルコキシであり、Y、Z は同時にまたは個別にN またはC H である T で示される基であるか、

### 式 (IV) :

$$R_4$$
 $(R_3')m$ 
 $(IV)$ 

[式中、mおよび $R_3$  は既述の定義と同義であり、 $R_4$ はH、 $C_1$   $-C_5$  アルキルまたは $C_2$   $-C_4$  アシルである]で示される基であり、 (b) XはO、SまたはC  $H_2$  であり、Q は、

### 式(V):

$$\begin{array}{ccc}
R_5 & R_5 \\
N)j & N \\
N & A
\end{array}$$

$$\begin{array}{cccc}
(V)
\end{array}$$

[式中、j および k は個別に 0 または 1 であり、 $R_5$  は個別に H または  $C_1$  で 4 アルキルであり、A は  $C_1$  で 8 アルキル、 $C_1$  で 5 アルケニル、環状  $C_3$  で  $C_1$  の  $C_1$  アルキル、 $C_1$  で  $C_4$  アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたは  $C_2$  で  $C_4$  アシルであるか、 $C_1$  の  $C_4$  であるか、 $C_4$  の  $C_4$  であるか、 $C_4$  の  $C_4$  であるか、 $C_4$  の  $C_4$  で  $C_4$ 

員の単環式のヘテロアリール基あるいは9-または10-員の双環式のヘテロア リール基であり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロ アリール基は、CN、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、ハロゲン、 $C_1-C_5$ アルキル、 環状  $(C_3 - C_{10})$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 - C_4$  アルコキシ カルボニル、 $C_1 - C_5$ アシル、 $C_1 - C_5$ アシロキシ、 $C_1 - C_3$ アルキレン iジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、i ( $C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、  $CO_{9}H$ ,  $CONH_{9}$ ,  $N-(C_{1}-C_{4}TN+N)T$ ; N, Nル、 $C_1 - C_A$ アルキルチオ、フェニル、置換フェニル、フェノキシ、置換フェ ノキシ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、フェニル( $C_1 - C_4$ アルキル)、 置換フェニル( $C_1 - C_4$  アルキル)、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、 ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、 モルホリニル、キノリル、キナゾリニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたは  $C_2$  -  $C_4$  アシルから選択される $1\sim5$  個の置換基を有していてもよく、B は、 O、S、NH、NCN、NR<sub>6</sub>  $\pm t$   $\pm t$  キルである)である]であり、

2. WがNの場合、XはO、SまたはCH $_2$ であり、Qは、式 (V):

$$\begin{array}{c}
R_5 & R_5 \\
N)j & N \\
N & A
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(V)
\end{array}$$

[式中、j、k、R $_5$ 、AおよびBはいずれも既述の定義と同義である] である。 $\}$ 。

WO 97/17329

#### 発明を実施するための最良の形態

## 1. 本発明の化合物

本発明の化合物は前記式(I)で表わされるものであり、式中のR $_1$ 、R $_2$ 、W、X、Q、R $_3$ 、R $_3$ ′、R $_4$ 、R $_5$ 、R $_6$ 、Y、Z、A、B、m、j および k は前記において定義した通りである。

本明細書における下記の置換基は、具体例で示すと次のとおりである。

ハロゲン:クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード;

 $C_1$   $-C_5$  P  $\nu$  +  $\nu$ 

環状( $C_3-C_{10}$ )アルキル:シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル;

 $C_1$   $-C_4$  p n n + y +

 $C_1$   $-C_3$  Pルキレンジオキシ:メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ;

 $C_1$   $-C_4$  アルコキシ:メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ;

 $C_2 - C_4$ アシル:アセチル、プロピオニル、ブチリル;

 $C_1$   $-C_4$  P  $\nu$  +  $\nu$   $\nu$  > 1 +  $\nu$  > 1 +

WO 97/17329

 $C_2 - C_4$  アルキルアミド: アセトアミド、プロピオンアミド、ブチラミド;  $C_1 - C_4$  アルキルチオ: メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピロチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s - ブチルチオ、t - ブチルチオ;

置換フェノキシ:CN、NO $_2$ 、OH、NH $_2$ 、ハロゲン、C $_1$ -C $_4$ アルキル、環状(C $_3$ -C $_1$ 0)アルキル、C $_1$ -C $_4$ アルコキシ、C $_1$ -C $_4$ アルコキシ、C $_1$ -C $_4$ アルキルアミノ、ビカルボニル、C $_1$ -C $_3$ アルキレンジオキシ、C $_1$ -C $_4$ アルキルアミノ、ジー(C $_1$ -C $_4$ アルキル)アミノ、C $_2$ -C $_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、C $_1$ -C $_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C $_1$ -C $_4$ アルキル)、ベンゾイルまたはC $_2$ -C $_4$ アシルの中から選ばれる3個までの基によって置換されているフェノキシ基;

置換ベンゾイル:CN、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、ハロゲン、 $C_1-C_4$  アルキ

ル、環状( ${\bf C}_3 - {\bf C}_{10}$ )アルキル、 ${\bf C}_1 - {\bf C}_4$ アルコキシ、 ${\bf C}_1 - {\bf C}_4$ アルコキシ、 ${\bf C}_1 - {\bf C}_4$ アルキルアミノ、 ${\bf C}_1 - {\bf C}_4$ アルキルアミノ、 ${\bf C}_1 - {\bf C}_4$ アルキル)アミノ、 ${\bf C}_2 - {\bf C}_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 ${\bf C}_1 - {\bf C}_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル( ${\bf C}_1 - {\bf C}_4$ アルキル)、ベンゾイルまたは ${\bf C}_2 - {\bf C}_4$ アシルの中から選ばれる3個までの基によって置換されているベンゾイル基。

式(I)で表わされる化合物は、それらの酸付加塩および塩基付加塩が有り得る。本発明の化合物は、これらの付加塩をも包含するものである。なお、これらの付加塩を含み、本発明の化合物は水和物となっていてもよい。

酸付加塩としては塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

また、塩基付加塩としては、例えばアルカル金属化合物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)との塩、アルカリ土類金属化合物(例えば水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなど)との塩、アンモニウム塩、有機塩基(例えばトリエチルアミン、エタノールアミンなど)との塩などを挙げることができる。

なお、これらの付加塩を医薬として使用する場合には、酸および塩基は薬学上 許容されるものでなければならないことは言うまでもない。

本発明の式(I)の化合物の代表例を第1表に示す。なお、これらは好ましい 化合物群の具体例である。

第1表

化合物香号	R1	化合物香号	R1
1	MeO	8	OMe OMe
2	Offile	9	
3	Office	10	
4	F	11	OMe
5	ОН	12	OMe
6	Me O	13	OMe
7	Br	14	z
-			

第1表(つづき)

化合物番号	R1	化合物番号	R1
15		22	
16	(T)	23	Br
17	NH O	24	CH
18	Me Me	25	CN
19	M• N	26	CI
20	N = N	27	OEI
21	√F F	28	Et

第1表(つづき)

化合物番号	R2	化合物登号	R2
29	o CF <sub>3</sub>	36	o S S
30	° 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	37	o CiOci
31	o CI	38	of G
32	، ٥٠٥٪	39	٥٠٠
33	راث ا	40	، O'O
34	ا	41	، Ci
35	O CF <sub>3</sub>	42	O HO CH

第1表(つづき)

化合物番号	R2	化合物番号	R2
155		159	o Linguista Company
156	Me N N	160	s NH O
157	O H CF3	161	S H N O
158		162	H <sub>2</sub> C

第1表(つづき)

化合物番号	R2	化合物番号	R2
176	o F	182	
177	o CI	183	o Me
178	OCHOCN	184	O NO <sub>2</sub>
179	O NO <sub>2</sub>	185	
180	o Me	186	o CF <sub>3</sub>
181	0,0	187	٥٠٠٠
	S		

第1表(つづき)

化合物番号	R2	化合物番号	R2
284	OCF3	288	
285		289	
286	O Br	290	
287	o NNN-Me		

第1表(つづき)

化合物香号	R3	化合物香号	R3
43	OMe	52	CF <sub>3</sub>
44	F	53	CF3
45	N Br	54	F <sub>3</sub> C N H
46	NO <sub>2</sub>	55	N Me
47	, N H	56	Me N I
48	NH <sub>2</sub>	57	MeO N H
49	H	58	N OMC
50	H	59	N F
51	H	60	FNH

第1表(つづき)

化合物番号	R3	化合物番号	R3
61	N	73	
62	OMe	74	
63	$\bigcirc$	75	Br
64		76	CO <sub>2</sub> Me
65	S	77	
66	NO <sub>2</sub>	78	
67	NMe <sub>2</sub>	79	$\checkmark$
68	Me	80	OAC
69		81	N
70	NH <sub>2</sub>	82	OAc
71	N N	83	ОН
72	\s\s\	84	ОН

第1表 (つづき)

化合物番号	R3	化合物番号	R3
163	» s	170	N NO <sub>2</sub>
164	COOEt	171	, K
165	N H CI	172	NH <sub>2</sub>
166	NH NH	173	N H
167	H	174	H
168	O <sub>2</sub> N	175	, NH
169	H <sub>2</sub> N		· ·

第1表(つづき)

化合物番号 ——————	R3	化合物番号	R3
188	NH Et	195	NH OH
189	NH OH	196	, M
190	N OE	197	, N
191	Me <sub>2</sub> N	198	OMe OMe
192	NMe <sub>2</sub>	199	N O
193	NMe <sub>2</sub>		
194	N H		

化合物番号	R3	化合物番号 R3
222	NHOMe	229 N CI
223	TH THE	230 NH CI
224	NO <sub>2</sub>	231 N
225	NH CI OMe	232 N
226	CI N Me	233 N COOEt
227	MeO CI	234 NH CI
228	N CI NO2	235 NH CI

化合物番号	R3	化合物番号	R3
236	- N CI	244	NH <sub>2</sub>
237	NH CI	245	ОМе
238	N CI N NO <sub>2</sub>	246	OMe
239	H <sub>2</sub> N CI	247	
240	-H N	248	
241	CI OMe OMe	249 /	I N
242	NH Me	250 _	
243	NH CI	251 <sub>-</sub> N	Me N. Me

化合物番号	R3	化合物番号	R3
252	NO <sub>2</sub>	259	OMe OMe
253	~H	260	NH F
254	N F	261	N F
255	NH F	262	F N F
256	F F	263	F N H F
257	N F F	264	CF <sub>3</sub> NH CF <sub>3</sub>
258	OMe N OMe	265	OMe OMe

第1表(つづき)

化合物番号	R3	化合物番号	R3
266	NH CI	275	COOEt
267	N CI	276	N CI N NH <sub>2</sub>
268	N OMe	277	CF <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>
269	NHOH	278	N CI
270	NH O Me	279	NH OFF
271	OMe OMe OMe	280	N. Me Me
272	NH F	281	NH OH
273	NH <sub>2</sub>	282	NH OH
274	NH <sub>2</sub>	283	- N СООН

第1表(つづき)

化合物香号	R4	化合物香号	R4
85	N F	92	CF <sub>3</sub>
86	N F	93	CF <sub>3</sub>
87	F N H	94	F <sub>3</sub> C N H
88	Ne Me	95	OMe
89	N Me	96	N OMe
90	Me N H	97	MeO N H
91	H	98	CI NH

第1表 (つづき)

化合物香号	R5	化合物番号	R5
99	OMe	108	CF <sub>3</sub>
100	N F	109	CF3
101	N Br	<b>1</b> 10	F <sub>3</sub> C N
102	NO <sub>2</sub>	111	N Me
103	, N	112	Me N H
104	NH <sub>2</sub>	113	MeO N H
105	, N H	114	N OMe
106	H	115	N F
107	, I ,	116	F N H

第1表 (つづき)

化合物番号	R5	化合物番号	R5	
214	~N C	218	`N H	
215	, K	219	, H	
216	, N	220	, N	
217	, N	221	N H	

化合物番号	R6	化合物番号	R6
117	∭ OMe	124	OMe OMe
118	OMe	125	
119	MeO	126	
120	$\bigcirc$ <sub>F</sub>	127	ОМе
121	Д он	128	OM.
122	Me O	129	OMe
123	Br	130	N N

第1表 (つづき) R7

化合物番号	R7	化合物番号	R7
131	NH Me	136	, H H
132	·h-	137	, N
133	, M	138	, H
134	, NH	139	, K
135	, H	140	H

第1表(つづき)

化合物番号	R8	化合物番号	R8
141	F F	148	CF <sub>3</sub>
142	N F	149	CF <sub>3</sub>
143	F NH	150	F <sub>3</sub> C N H
144	N Me	151	N OMe
145	N Me	152	N OMe
146	Me N	153	Me O N
147	, N	154	, NH

第1表(つづき)

化合物番号	R9	化合物番号	R9
200	O N Me H	207	NH NH OMe
201	N Me	208	NCN N N N N N N N N N N N N N N N N N N
202	OMe N N Me	209	S N H H Me
203	S N F	210	NCN Ne
204	NCN F H H H	211	N H H Me
205	NH NH F	212	NCN Me
206	NH NCN F	213	H

## II 本発明の化合物の製造方法

本発明の化合物は、例えば下記の方法によって合成することができる。本発明 の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでないことはいうまでもない。

本発明の化合物は、いずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法によって製造することができる。なお、製造に際して用いる原料化合物としては、市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造してもよい。例えば、原料化合物4ークロロキノリン誘導体は各種の既知の方法によって合成することができる。例えば、0rg. Synth. Col. Vol. 3, 272(1955), Acta Chim. Hung. , 112, 241(1983)などの記載の方法がある。以下の実施例で使用している多くのキノリン原料化合物は、以下の反応式に従って製造することができる。

$$R_1O$$
 $R_2O$ 
 $NH_2$ 
 $+$ 
 $EtO$ 
 $OEt$ 
 $R_2O$ 
 $R_2O$ 
 $N$ 
 $H$ 

原料化合物4-クロロキナゾリン誘導体も各種の既知の方法によって合成することができる。例えば、小竹監修、大有機化学、17巻、150 頁、朝倉書店(1967年発行)などの記載の方法がある。以下の実施例で使用している多くのキナゾリン原料化合物は、以下の反応式に従って製造することができる。

本発明の化合物の一般的な製造方法を以下説明する。

1 式(I)中、Qが式(II)、式(III)または式(IV)で示される場合

#### a. XがOである化合物の合成:

XがOである化合物は、水酸基をもつアリール化合物またはヘテロアリール化合物と、4-クロロキノリン誘導体とを縮合することによって製造することができる。

### b. XがSである化合物の合成:

XがSである化合物は、XがOである化合物の製造法と同じ手法によって、チオール基をもつアリール化合物またはヘテロアリール化合物と、4ークロロキノリン誘導体とを縮合することによって製造することができる。

2 <u>式(I)中、Qが式(V)[式(V)中、jおよびkがともに0である]</u> で示される場合

#### a. XがOである化合物の合成:

適当な保護基で水酸基が保護されたフェノールに対して、文献(例えば、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1157(1993), Synlett, 1157(1994))に記載されているルイス酸(例えば、希土類トリフルオロメタンスルホナート、特にスカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホナートまたはイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホナートの存在下、フリーデル・クラフツアシル化反応を行ない、まず、アシル化物を得る。次いでこのアシル化物の水酸基の保護基を脱保護した後、4ークロロキノリン誘導体または4ークロロキナゾリン誘導体と、温度80~200℃の範囲、好ましくは130~180℃の範囲にて無溶媒または適当な極性溶媒中1分~5時間、好ましくは10分~1時間作用させることにより目的とする化合物を得ることができる。

PTO
$$\begin{array}{c}
A \\
CI \text{ or } A
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
A \\
PTO
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
A \\
PTO$$

$$\begin{array}{c}
A \\
PTO
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
A \\
PTO$$

$$PTO$$

$$\begin{array}{c}$$

「式中、A、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびWは既述の定義と同義であり、Eは脱離基(例えば、ハロゲン、メタンスルホナート、pートルエンスルホナートまたはトリフルオロメタンスルホナートであり、好ましくは塩素である)を表わし、PTは保護基(例えば、メチル、メトキシメチル)を表わす。]

## b. XがSである化合物の合成:

例えば、文献(0rg, Syn., 51, 139(1971))記載の以下の方法によりアシルチオフェノール誘導体を合成することができる。すなわち、a. で合成可能なアシルフェノール誘導体にN, N-ジメチルチオカルバモイルクロリドを作用させてO-アリール-N, N-ジメチルチオカーバメート誘導体を生成させる。これを加熱(例えば、200-300℃)することにより酸素と硫黄が転位したS-アリール-N, N-ジメチルチオカーバメート誘導体を系内で生成させた後、アルカリ条件下で処理することにより対応するアシルチオフェノール誘導体を得る。次いで、XがOである化合物の製造法と同じ手法で、または極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド)中、水酸化ナトリウムとともに温度80~150~0%の条件下、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体に対してアシルチオフェノール誘導体を作用させて、目的とする化合物を製造することができる。

[式中、A、R  $_1$ 、R  $_2$ 、Wおよび $_1$  に と に に に に な に と に に スが  $_2$  で ある 化 合物 の 合成 :

XがC H  $_2$  である式(I)で示される化合物は、カトラー(R. Cutler)らのJ. Am. Chem. Soc.  $_1$   $_1$  3375(1949) に記載の方法を利用して製造することができる。この本方法では、適当な有機溶媒(例えば、トルエン)中、4 - プロモフェニルア

セトニトリルのナトリウム塩に 4 ークロロキノリン誘導体または 4 ークロロキナゾリン誘導体を添加し、還流させて得られるジアリール置換アセトニトリルを単離精製後、酸性溶媒中(例えば、硫酸酸性水溶液)に溶解して 1 ~ 2 0 時間還流させ、4 ー (4 ー ブロモベンジル) キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得る。次いで、スティレ(J. K. Stille)らのJ. Org. Chem., 48, 4634(1983) に記載の方法に従い、適当な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中、4 ー (4 ー ブロモベンジル) キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体に対してアルキルリチウムを作用させ、系内で有機リチウム化合物を生成させ、塩化トリアルキルスズを添加して有機スズ化合物に誘導し、これらと酸塩化物を触媒量のパラジウム錯体(例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド)存在下で適当な有機溶媒(例えば、クロロホルム)中で加熱還流することにより目的とする化合物を製造することができる。

[式中、A、R $_1$ 、R $_2$ 、WおよびEは既述の定義と同義であり、R'' はメチルまたはプチルである。]

3 式(I) 中、Qが式(V) [式(V) 中、BはOであり、jは1でありか つkは0であるか、またはjは0でありかつkは1である] で示される場合

## a. XがOである化合物の合成:

適当な溶媒中または無溶媒中においてニトロフェノールに対して4-クロロキ ノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させて4-(ニトロフェ ノキシ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒中 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド)中、触媒(例えば、水酸化パラジウ ムー炭素)の存在下、水素雰囲気下において撹拌すると4-(アミノフェノキシ) キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体が得られる。これらを公知の方法に従 いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより目的の化合物を 製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒 (例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、塩基(例えば、水素化ナトリウ ム)の存在下ハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。 また、同様にヒドロキシ安息香酸エステルに対して4-クロロキノリン誘導体 または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させた後、酸またはアルカリで加水分 解すると4-(カルボキシフェノキシ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導 体が得られる。これを公知の方法に従いアルキルアミンまたはアリールアミンを 用いてアミド化することにより目的とする化合物を製造することができる。また、 これらのN-アルキルアミド体は、上記の方法により製造することができる。

$$\begin{array}{c} R_{1}O \\ R_{2}O \\ N \end{array} \begin{array}{c} R_{1}O \\ R_{2}O \\ R_{2}O \\ N \end{array} \begin{array}{c} R_{1}O \\ R_{2}O \\ \begin{array}{c} R_{1}O \\ R_{2}O \\$$

[式中、A、R  $_1$ 、R  $_2$ 、WおよびEは既述の定義と同義であり、Rはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、S - ブチルまたは t - ブチルである。]

## b. XがSである化合物の合成:

適当な溶媒中または無溶媒中においてアミノチオフェノールに対して4ークロロキノリン誘導体または4ークロロキナゾリン誘導体を作用させると4ー(アミノフェニルチオ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体が得られる。これを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより

目的とする化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下ハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

「式中、A、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 、W、E および R は既述の定義と同義である。] c. Xが C H <sub>2</sub> である化合物の合成:

Xが C  $H_2$  である式(I)で示される化合物は、カトラー(R. Cutler)らのJ. Am. Chem. Soc.  $\underline{,71}$  , 3375(1949) に記載の方法によって製造することができる。この方法では、適当な有機溶媒(例えば、トルエン)中、アミノ基が(例えば、ベンジル基などで)保護されたアミノフェニルアセトニトリルに塩基(例えば、水素化ナトリウム)を加え、次いで、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を添加し、還流させて得られるジアリール置換アセトニトリルを単離精製後、酸性溶媒中(例えば、硫酸酸性水溶液)に溶解させ、 $1\sim2$ 0時間 還流した後、脱保護し、4-(アミノベンジル)キノリン誘導体または4-(アミノベンジル)キナゾリン誘導体を得る。これを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより、目的の化合物を製造すること

ができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下でハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

$$R_{10}$$
 版  $R_{10}$  版  $R_{10}$  版  $R_{10}$  版  $R_{20}$   $R_{10}$   $R_{10}$   $R_{10}$   $R_{20}$   $R_{10}$   $R_{10}$   $R_{20}$   $R_{20}$ 

「式中、A、R  $_1$ 、R  $_2$ 、W、EおよびRは既述の定義と同義であり、P T' は保護基(例えば、ベンジル基など)を表わす。

4 <u>式(I)中、Qが式(V)[式(V)中、j およびk がともに1である]</u>で示される場合

## a. BがOである化合物の合成:

BがOである化合物は、上記記載の合成中間体に対して公知の方法に従いイソシアナート誘導体またはカーバメート誘導体を作用させることにより製造することができる。

[式中、A、R  $_1$ 、R  $_2$ 、WおよびRは既述の定義と同義であり、XはO、S またはCH  $_2$ である。]

## b. BがSである化合物の合成:

BがSである化合物は、上記記載の合成中間体に対して公知の方法に従いイソチオシアナート誘導体またはチオカーバメート誘導体を作用させることにより製造することができる。

$$R_1O$$
 $R_2O$ 
 $NH_2$ 
 $R_1O$ 
 $R_2O$ 
 $R_2O$ 
 $R_2O$ 
 $R_2O$ 
 $R_3O$ 
 $R_4O$ 
 $R_4O$ 

[式中、A、R $_1$ 、R $_2$ およびWは既述の定義と同義であり、XはO、SまたはCH $_2$ である。]

#### c. BがNCNである化合物の合成:

BがNCNである化合物は、ペターセン(H. J. Petersen)らのJ. Med. Chem., <u>21</u>, 773(1978)に記載の方法によって製造することができる。

この方法では、適当な有機溶媒(例えば、塩化メチレンなど)中、上記a.で得られた化合物に3価リン化合物(例えば、トリフェニルホスフィン)、塩基(例えば、トリエチルアミン)、四塩化炭素の存在下加熱還流して該カルボジイミドを生成した後、シアナミドを作用させることにより製造できる。また、b.で得られた化合物に適当な有機溶媒(例えば、エーテルなど)中、縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド)および塩基(例えば、エチルジイソプロピルアミン)の存在下、シアナミドを作用させることによっても製造できる。

[式中、A、R  $_1$ 、R  $_2$  およびWは既述の定義と同義であり、XはO、SまたはC H  $_2$  である。]

上記1-4の方法で得られるキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体の塩は、 従来塩の製造に際して行なわれている一般的な方法により製造することができ る。

## III <u>本発明の化合物の用途</u>

成長因子受容体自己リン酸化を介する細胞内情報伝達は腫瘍の増殖をはじめ細胞の異常増殖をきたす様々な病態に関与している。本発明のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩は、血小板由来成長因子(PDGF)受容体自己リン酸化に対する阻害作用を有することから、過剰量のPDGFによるPDGF受容体自己リン酸化により生じた細胞の異常増殖に起因する各種疾患(例えば白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなど)の治療薬として用いることが期待される。

本発明の化合物を有効成分とする薬学的組成物、即ち医薬組成物は、経口および非経口(例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与)のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型とされる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、 着色剤、希釈剤、徐放製剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが;崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが;結合剤としては、例えば、ジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが;滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤などを添加して 製造することができる。

医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常 全組成物中 0.5-50重量%、好ましくは、1-20重量%程度である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば、 $1\sim100\,\mathrm{mg/kg}$  体重、好ましくは $1\sim50\,\mathrm{mg/kg}$  体重の範囲であり、これを $1\,\mathrm{H}\,1$ 回または数回に分けて投与

43

する。

## 実 施 例

WO 97/17329

本発明を以下、実施例および試験例でもって更に詳しく説明する。なお、各実施例の表題の化合物名の末尾に示した( )中の数値は、第1表に示した化合物番号にそれぞれ対応する。

## 実施例1 (参考例)

## 6-メトキシー2-ナフトール

市販品の2,6-ジヒドロキシナフタレン(961mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶かした後、炭酸カリウム(1.244g)を加え室温にて撹拌した。30分後ジメチル硫酸(1.14ml)をゆっくり滴下した後、更に一晩室温にて撹拌した。反応混合物を2N塩酸水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後残渣をクロロホルム/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を307mg、収率29%で得た。1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,90MHz):δ3.89(s,3H),7.00~7.18(m,4H),7.53~7.70(m,2H)質量分析値(FD-MS,m/z):174(M<sup>+</sup>)

## 実施例2

# 6, 7-ジメトキシ-4-(6-メトキシ-2-ナフチルオキシ) キノリン (12)

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(75mg)と実施例1で得た6-メトキシー2-ナフトール(174mg)を混合し、180℃中30分間撹拌した後、反応混合物をヘキサン/アセトン(2/1)で展開する薄層シリカゲルク ロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を71mg、収率59%で得た。  $^1$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, 90MHz):  $\delta$ 3. 96(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 4. 08(s, 3H), 6. 53(d, J=5. 71Hz, 1H), 7.  $18\sim7$ . 36(m, 3H), 7.  $56\sim7$ . 91(m, 5H), 8. 50(br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):361 (M<sup>+</sup>)

### 実施例3

## 6, 7-ジメトキシー4ー(2-ナフチルオキシ)キノリン(10)

 $4-\rho$ ロロー6、7-ジメトキシキノリン(45 m g)と市販品の $\beta$ ーナフトール(144 m g)を混合し、180  $\mathbb{C}$ 中2時間撹拌した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を45 m g、収率 68% で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz): δ4. 05 (s, 3H), 4. 0 6 (s, 3H), 6. 52 (d, J=5. 28Hz, 1H), 7. 27~7. 6 1 (m, 6H), 7. 75~8. 00 (m, 3H), 8. 50 (br, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 331 (M<sup>+</sup>)

## 実施例4

6, 7-ジメトキシ-4-(7-メトキシ-2-ナフチルオキシ) キノリン (13)

 $4-\rho$ ロロー6、7-ジメトキシキノリン(89mg)と市販品の7-メトキシー2-ナフトール(209mg)を混合し、180<sup> $\mathbb{C}$ </sup>中30分間撹拌した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を59mg、収率41%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 3. 92 (s, 3H), 4. 0

5 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 54 (d, J=5. 49Hz, 1 H), 7. 10~7. 24 (m, 3H), 7. 49~7. 91 (m, 5H), 8. 49 (d, J=5. 49, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):361 (M<sup>+</sup>)

## 実施例5 (参考例)

## 5-メトキシー1-ナフトール

市販品の1, 5-ジヒドロキシナフタレンを使用し、実施例<math>1と同様の操作で合成および精製した。収率2.8%。

 $^{1}$  H-NMR (CDCI<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$  4. 00 (s, 3H), 6. 7 9~6. 89 (m, 2H), 7. 30~7. 48 (m, 2H), 7. 69~7. 90 (m, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):174 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例6

# <u>6</u>, $7-ジメトキシ-4-(5-メトキシ-1-ナフチルオキシ) キノリン _(11)$

4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン( $85\,\mathrm{mg}$ )と実施例5で得た5-メトキシー1-ナフトール( $67\,\mathrm{mg}$ )を混合し、 $180\,\mathrm{C}$ 中 $20\,\mathrm{分間撹拌}$ した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を $19\,\mathrm{mg}$ 、収率 $14\,\mathrm{M}$ %で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) : δ4. 04 (s, 3H), 4. 0 8 (s, 6H), 6. 31 (d, J=5. 27Hz, 1H), 6. 83~6. 9 2 (m, 1H), 7. 34~7. 61 (m, 4H), 7. 75 (s, 1H), 8. 20~8. 29 (s, 1H), 8. 43 (brs, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z):361 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例7

## 

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(112mg)と市販品の4-ヒドロキシインドール(200mg)を混合し、180℃中30分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をクロロホルム/酢酸エチル(3/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を51mg、収率32%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$  3. 95 (s, 3H), 3. 96 (s, 3H), 6. 08~6. 13 (m, 1H), 6. 35 (d, J=5. 28 Hz, 1H), 6. 83~6. 93 (m, 1H), 7. 29~7. 45 (m, 5H), 7. 62 (s, 1H), 8. 40 (d, J=5. 05 Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 320 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例8

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(90mg)と市販品の3, 4-ジメトキシフェノール(187mg)を混合し、180℃中30分間撹拌した後、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率19%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  3. 87 (s, 3H), 3. 93 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 4 5 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 75 (dd, J=2. 4Hz, 9. 2H WO 97/17329

z, 1 H), 6. 75 (d, J = 2. 4 Hz, 1 H), 6. 93 (d, J = 9. 2 Hz, 1 H), 7. 42 (s, 1 H), 7. 57 (s, 1 H), 8. 48 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値(FD-MS, m/z):341(M<sup>+</sup>)

## 実施例9

## 

4-2000-6, 7-33メトキシキノリン(90mg)と市販品の6-ヒドロキシキノリン(176mg)を使用し、実施例8と同様の操作で反応および精製することにより表題の化合物を62mg、収率46%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  4. 05 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 56 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 44~ 7. 62 (m, 5H), 8. 13 (d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 22 (d, J=9. 2Hz, 1H), 8. 53 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 94 (d, J=4. 3Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):332 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例10

## 6, 7 - ジメトキシ-4 - (3 - フルオロフェノキシ) キノリン (4)

4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(100mg)と市販品の3-フルオロフェノール(0.20ml)を混合し、180℃中30分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開後、更にクロロホルムで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を125

mg、収率94%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  4. 04 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 56 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 93 (d, J=9. 2Hz, 1H), 6. 95~7. 05 (m, 2H), 7. 39~7. 4 5 (m, 1H), 7. 47 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 8. 53 (d, J=4. 3Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):299(M<sup>+</sup>)

#### 実施例11

## 

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(300mg)と市販品のレゾルシンモノアセテート(0.835ml)を混合し、180℃中30分間撹拌した。 反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、更に酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧下溶媒留去して得た残渣を、クロロホルムで結晶化することにより表題の化合物を37mg、収率9%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  4. 01 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 6. 48 (t, J=2. 4Hz, 1H), 6. 59 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 77 (dd, J=2. 4Hz, 7. 3Hz, 1H), 6. 82 (dd, J=2. 4Hz, 8. 6Hz, 1H), 7. 33 (t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 8. 40 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):297 (M<sup>+</sup>)

## 実施例12

WO 97/17329

## <u>6</u>, 7 - ジメトキシー4 - (4 - ブロモフェノキシ) キノリン (7)

4-クロロー6,7-ジメトキシキノリン(1.00g)と市販品の4-ブロモフェノール(115mg)を混合し、180℃中40分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトン、クロロホルム、クロロホルム/メタノールの順序で溶離溶媒系を変換しながら展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.20g、収率76%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.48 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.51 (d, J=4.9Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 359 (M<sup>+</sup>), 361 (M<sup>+</sup>+2)

#### 実施例13

## 6, 7 - ジメトキシ-4 - (2 - メトキシフェノキシ) キノリン (1)

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(102mg)と市販品の2-メトキシフェノール(0.5ml)を混合し、150℃中8時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開後、更にクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を76mg、収率54%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 3. 78 (s, 3H), 4. 0

5 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 31 (d, J=5. 3Hz, 1H), 6. 9~7. 4 (m, 4H), 7. 42 (s, 1H), 7. 63 (s, 1H), 8. 45 (d, J=5. 3Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z):312 (M++1)

## 実施例14

# 

4-クロロー6,7-ジメトキシキノリン(103mg)と市販品の3-メトキシフェノール(158mg)を混合し、160℃中9時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29mg、収率52%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz):  $\delta$ 3. 82 (s, 3H), 4. 0 4 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 53 (d, J=5. 3Hz, 1H), 6. 7~6. 9 (m, 3H), 7. 35 (t, J=7. 0Hz, 1H), 7. 43 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 50 (d, J=5. 3Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):311 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例15

## 

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(103mg)と市販品の4-メトキシフェノール(286mg)を混合し、150℃中6時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢

酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒 留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開後、更にクロロホルム/酢酸エ チルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合 物を2.21g、収率88%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 3. 85 (s, 3H), 4. 0 5 (s, 3H), 6. 41 (d, J=5. 3Hz, 1H), 6. 97 (d, J=9. 5Hz, 2H), 7. 14 (d, J=9. 5Hz, 2H), 7. 43 (s, 1H), 7. 58 (s, 1H), 8. 46 (d, J=5. 3Hz, 1H)

質量分析値(FAB-MS, m/z):312(M+1)

## 実施例16

## 6, 7-ジメトキシー4-(5-キノリルオキシ) キノリン (14)

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) : δ4. 06 (s, 3H), 4. 0 7 (s, 3H), 6. 35 (d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 2~7. 5 (m, 3H), 7. 68 (s, 1H), 7. 7~8. 4 (m, 3H), 8. 46 (d, J=5. 3Hz, 1H), 8. 49 (dd, J=1. 76Hz, 4. 17Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z):332 (M<sup>+</sup>)

## 実施例17

## 6, 7 - ジメトキシ - 4 - (1 - ナフチルオキシ) キノリン (9)

4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(97mg)と市販品の1-ナフトール(340mg)を混合し、150℃中8時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチル(3/1)で展開後、クロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にヘキサン/酢酸エチル(1/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーによって再度精製することで、表題の化合物を57mg、収率40%で得た。
1 H-NMR(CDC13、90MHz):δ4.05(s、3H)、4.0
5(s、3H)、6.32(d、J=5.3Hz、1H)、7.2~7.6(m、5H)、7.74(s、1H)、7.8~8.0(m、3H)、8.35(d、J=5.3Hz、1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):331 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例18

# 6、7ージメトキシー4ー(5ーインドリルオキシ)キノリン(16)

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(1.0g)と市販品の5-ヒドロキシインドール(1.19g)を混合し、150℃中1.5時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチル、クロロホルム、クロロホルム/メ

タノールの順序で溶離溶媒系を変換しながら展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を898mg、収率63%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) : δ4. 05 (s, 3H), 4. 0 7 (s, 3H), 6. 42 (d, J=5. 3Hz, 1H), 6. 5~6. 7 (m, 1H), 6. 9~7. 6 (m, 5H), 7. 67 (s, 1H), 8. 44 (d, J=5. 3Hz, 1H), 8. 55 (br, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):320(M<sup>+</sup>)

#### 実施例19

WO 97/17329

# 6, 7 - ジメトキシ-4 - (3 - メトキシフェニルチオ) キノリン (117)

4-2ロロー 6、7-ジメトキシキノリン(50 m g)と市販品の3-メトキシベンゼンチオール(77 m g)を混合し、180  $\mathbb{C}$ 中 30 秒間撹拌した。実施例 18 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を72 m g、収率 100% で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz): δ3. 79 (s, 3H), 4. 0 1 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 6. 84 (d, J=4. 8Hz, 1H) , 6. 9-7. 5 (m, 6H), 8. 45 (d, J=5. 1Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 327 (M<sup>+</sup>)

## 実施例20

6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェニルチオ) キノリン (118)

4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(50mg)と市販品の4-メトキシベンゼンチオール(63mg)を混合し、150℃中5分間撹拌した。実施例18と同様の操作によって精製し、更にクロロホルムで結晶化することにより表題の化合物を80mg、収率100%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 90MHz):  $\delta$  3. 88 (s, 3H), 4. 0 3 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 60 (d, J=4. 8Hz, 1H), 7. 15 (d, J=8. 7Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (d, J=8. 8Hz, 2H) 8. 39 (d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):327 (M<sup>+</sup>)

## 実施例21 (参考例)

WO 97/17329

## 4-ブロモー1-メトキシメチルフェノール

市販品の4-ブロモフェノール(17.3g)をN, N-ジメチルホルムアミド(90ml)に溶解した後、氷冷下水素化ナトリウム(2.64g)を加えた。室温下にて一晩撹拌後、クロロメチルメチルエーテル(8.35ml)を加え、更に1時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18.25g、収率84%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$  3. 46 (s, 3H), 5. 1 3 (s, 2H), 6. 91 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 38 (d, J=9. 2Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):216 (M<sup>+</sup>),218 (M<sup>+</sup>+2)

#### 実施例22(参考例)

## <u>4-トリーn-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール</u>

実施例21で得た4-ブロモ-1-メトキシメチルフェノール(15.99g) を無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下市販品のマ WO 97/17329

グネシウム粉末(1.97g)へ加え、更にヨウ素の無水テトラヒドロフラン溶液を1滴加えることによって反応を開始させた。マグネシウムが消失し、反応混合物が室温に戻った所で、テトラヒドロフラン(10ml)に希釈した市販品の塩化トリーnーブチルスズ(23.99g)をゆっくりと滴下した。室温中4時間撹拌後、反応混合物を5%塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去することにより表題の化合物を31.39g、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 0. 80~1. 65 (m, 27 H), 3. 48 (s, 3H), 5. 17 (s, 2H), 6. 91~7. 42 (m, 4H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):428 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例23 (参考例)

## 4-ヒドロキシフェニル 4-トリフルオロメチルフェニル ケトン

実施例22で得た4ートリーnーブチルチンー1ーメトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品の4ー(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (626mg) をクロロホルム(5ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド(8mg) を入れ、5時間還流した。 反応混合物を水とエーテルで分画後、エーテル層を飽和フッ化カリウム水溶液で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で分画することによって得たエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後に得られた残渣(1.028g) をテトラヒドロフラン(2ml) に溶解させ、水(5ml) と6N塩酸水溶液(12ml) を加えて4.5時間還流した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とエーテルで分画し、エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーにより精製し、表題の化合物を348mg、収率30%で得た。 質量分析値(FD-MS, m/z): 266(M<sup>+</sup>)

#### 実施例24

(4-)リアルオロメチルフェニル)  $\{4-[(6, 7-)] + 2-4-1\}$  ノリル) オキシ] フェニル $\{4-[(6, 7-)] + 2-4-1\}$ 

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(81mg)と実施例23で得た4 ーヒドロキシフェニル 4ートリフルオロメチルフェニル ケトン(288mg) を混合し、180℃中20分間撹拌した後、反応混合物をヘキサン/アセトン (2/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の 化合物を98mg、収率60%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ4. 03 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 68 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 29 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 46 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 7. 7 8 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 91 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 94 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 59 (d, J=4. 9Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 453 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例25(参考例)

## 4-ヒドロキシフェニル 4-メチルフェニル ケトン

実施例22で得た4ートリーnーブチルチンー1ーメトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品の4ートルオイルクロリド (464mg) をクロロホルム (5ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8mg) を入れ、8時間還流した。反応混合物を実施例23と 同様の方法で分画することにより得たエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

WO 97/17329

した。減圧下溶媒留去後得た残渣(967mg)をテトラヒドロフラン(0.5 ml)に溶解させ、水(4ml)と6N塩酸水溶液(10ml)を加えて7時間 還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で処理し、表題の化合物を27 1mg、収率34%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z):212 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例26

 $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル\} (4-メ チルフェニル) メタノン (30)$ 

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(89mg)と実施例25で得た4 ーヒドロキシフェニル 4-メチルフェニル ケトン(248mg)を混合し、 180℃中10分間撹拌した後、実施例24と同様の方法で精製することにより、 表題の化合物を118mg、収率74%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl  $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  2. 45 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 65 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 30 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 46 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 74 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 91 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 57 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):399 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例27(参考例)

## 3-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例22で得た4ートリーnープチルチンー1ーメトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品の3-クロロベンゾイルクロリド (525mg) をク

ロロホルム (5 m l) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8 m g) を入れ、7時間遺流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画することにより得たエーテル層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (1.914g)の内、一部 (1.563g)を取り、テトラヒドロフラン (1 m l) に溶解させ、水 (7 m l) と6N塩酸水溶液 (17 m l) を加えて8時間還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で処理し、表題の化合物を313 m g、収率22%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z):232 (M<sup>+</sup>)

### 実施例28

(3-クロロフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン(31)

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(89mg)と実施例27で得た3 -クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン(279mg)を混合し、 180℃中20分間撹拌した。実施例24と同様の方法で精製することにより、 表題の化合物を67mg、収率40%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$ 4. 05 (s, 3H), 4. 01 (s, 3H), 6, 71 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 31 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 51 (s, 1H), 7. 69 (s, 1H), 7. 9 4 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 12 (s, 1H), 7. 37~8. 03 (m, 4H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):419 (M<sup>+</sup>)

## 実施例29 (参考例)

## <u>4</u>-t-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン(5m1)中、市販品のアニソール(541mg)と市販品の4-t-ブチルベンゾイルクロリド(983mg)と市販品のスカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(492mg)を加え、60%にて21時間撹拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を862mg、収率64%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z):268 (M<sup>+</sup>)

## 実施例30(参考例)

## <u>4-t-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン</u>

実施例29で得た4-t-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (862mg)をN, N-ジメチルホルムアミド (35ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (562mg)を加え、アルゴン雰囲気下3時間還流した。 反応混合物を10%リン酸水溶液と酢酸エチルで分画した後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去することにより、表題の化合物を794mg、収率97%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 1. 36 (s, 9H), 6. 92 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 49 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 72 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 79 (d, J=8. 5Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):254 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例31

 $4-\rho$ ロロー6、7-ジメトキシキノリン(341mg)と実施例30で得た4-tーブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン(775mg)を混合し、150℃中15分間撹拌した。ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率11%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl  $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 1. 38 (s, 9H), 4. 04 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 65 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 45 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 7. 52 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 78 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 94 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 57 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z):442 (M+1)

#### 実施例32(参考例)

## 4-ビフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン(50ml)中、市販品のアニソール(3.244g)と市販品の4-フェニルベンゾイルクロリド(6.500g)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(1.861g)を加え、60℃にて24時間撹拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒留去して得た残渣(9.842g)の一部(1.00g)を取り、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を300mg、収率3

4%で得た。

WO 97/17329

 $^{1}$  H-NMR (CDC1 $_{3}$ , 500MHz) :  $\delta$ 3. 90 (s, 3H), 6. 98 (d, J = 8. 5Hz, 2H), 7. 40 (t, J=7. 3Hz, 1H), 7. 48 (t, J=7. 3Hz, 2H), 7. 65 (d, J=7. 3Hz, 2H), 7. 76 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 85 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 87 (d, J=9. 2Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):288 (M<sup>+</sup>)

## 実施例33(参考例)

## 4-ビフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例32で得た4ービフェニル 4ーメトキシフェニル ケトン(267mg)をN,Nージメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、ナトリウムチオメトキシド(162mg)を加え、アルゴン雰囲気下3時間還流した。反応混合物を10%リン酸水溶液と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を0.5 N硝酸銀水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を207mg、収率82%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 6. 91 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 43 (t, J=7. 3Hz, 1H), 7. 52 (dd, J=7. 3Hz, 7. 9Hz, 2H), 7. 70 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 75 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 77 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 83 (d, J=7. 9Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):274 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例34

 $(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ビ フェニル) メタノン (33)$ 

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(65mg)と実施例33で得た4-ビフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン(79mg)を混合し、180℃中30分間撹拌した。反応混合物をクロロホルム/酢酸エチル(10/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を50mg、収率37%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$  4. 11 (s, 3H), 4. 1 4 (s, 3H), 6. 74 (d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 30~8. 09 (m, 15H), 8. 65 (d, J=5. 3Hz, 1H)

質量分析値(FAB-MS, m/z):462 (M<sup>+</sup>)

## 実施例35(参考例)

## 4-メトキシフェニル 2-ナフチル ケトン

市販品のニトロメタン(10ml)中、市販品のアニソール(1.081g)と市販品の2-ナフトイルクロリド(1.906g)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60℃にて8時間撹拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフフィーにより精製し、表題の化合物を817mg、収率31%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ3. 89 (s, 3H), 6. 98 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 53 (t, J=8. 6Hz, 1H), 7. 58 (t, J=9. 2Hz, 1H), 7. 86~7. 93 (m, 6H), 8. 21 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):262 (M<sup>+</sup>)

## 実施例36 (参考例)

# 4-ヒドロキシフェニル 2-ナフチル ケトン

実施例35で得た4-メトキシフェニル 2-ナフチル ケトン $(735 \,\mathrm{mg})$ をN, N-ジメチルホルムアミド $(20 \,\mathrm{m}\,1)$  に溶解し、ナトリウムチオメトキシド $(491 \,\mathrm{mg})$ を加え、アルゴン雰囲気下5時間還流した。反応混合物を実施例33と同様の方法に従って処理することにより、表題の化合物を $595 \,\mathrm{mg}$ 、収率86%で得た。

 $^{1}$  H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz): $\delta$ 6.93(d,J=7.6Hz,2H),7.61(t,J=7.0Hz,1H),7.67(t,J=7.3Hz,1H),7.74(d,J=8.5Hz,2H),7.78~7.80(m,1H),8.02~8.10(m,3H),8.25(s,1H) 質量分析値(FD-MS,m/z):248(M<sup>+</sup>)

#### 実施例37

 $4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (2-ナフチル) メタノン <math>(34)$ 

4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(112mg)と実施例36で得た4-ヒドロキシフェニル 2-ナフチル ケトン(124mg)を混合し、180℃中30分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣(227mg)の一部(50mg)を取り、クロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製

し、表題の化合物を11mg、収率23%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz): δ4. 05 (s, 3H), 4. 0 7 (s, 3H), 6. 70 (d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 35 (s, 1H) , 7. 48~7. 90 (m, 5H), 7. 96~8. 05 (m, 6H), 8. 2 9 (s, 1H), 8. 60 (d, J=5. 3Hz, 1H) 質量分析値 (FAB-MS, m/z): 436 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例38 (参考例)

## 4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトン

市販品のニトロメタン(10m1)中、市販品のアニソール(1.081g)と市販品の2-テノイルクロリド(1.466g)と市販品の10 と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(1.081g)を加え、1.081g0 を間撹拌した。反応混合物を実施例 1.091g0 を回検の方法に従って処理することにより、表題の化合物を1.091g0 を1.091g0 を1.091g0

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  3. 89 (s, 3H), 6. 98 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 16 (dd, J=3. 7Hz, 4. 9 Hz, 1H), 7. 64 (d, J=3. 7Hz, 1H), 7. 68 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 90 (d, J=8. 6Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):218 (M<sup>+</sup>)

## 実施例39 (参考例)

## $4 - \mathsf{LFD} + \mathsf{DFD} = 2 - \mathsf{FFD} + \mathsf{DFD} = 2 - \mathsf{FFD} = 2 - \mathsf{FFD}$

実施例38で得た4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトン (804 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (30 m1) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (645 mg) を加え、アルゴン雰囲気下5 時間還流した。反応混合物を実

施例33と同様の方法に従って分画し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで 乾燥の後、減圧下溶媒留去後得られた残渣をクロロホルムで展開するシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を702mg、 収率93%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ6.84 (brs, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.14 (dd, J=3.7Hz, 4.9Hz, 1H), 7.64 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.68 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.5Hz, 2H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 204 (M<sup>+</sup>)

## 実施例40

WO 97/17329

 $4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (2-チエニル) メタノン (36)$ 

 $4-\rho$ ロロー6、7-iジメトキシキノリン(112mg)と実施例 39で得た 4-ヒドロキシフェニル 2-チエニル ケトン(102mg)を混合し、160  $\mathbb{C}$ 中 40 分間撹拌した。反応混合物を実施例 24 と同様の方法で精製すること により、表題の化合物を 34mg、収率 17% で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCI<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$ 4. 04 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 65 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 20 (dd, J=3. 7Hz, 4. 9Hz, 1H), 7. 29 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 47 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 70 (d, J=3. 1Hz, 1H), 7. 75 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 00 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 58 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値(FAB-MS, m/z):392(M+1)

#### 実施例41

<u>(4-クロロフェニル)</u>  $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル<math>\}$  メタノン (37)

 $4-\rho$ ロロー6、7-iジメトキシキノリン(112mg)と市販品の $4-\rho$ ロロフェニル 4-Eドロキシフェニル ケトン(349mg)を混合し、180  $\mathbb{C}$ 中20分間撹拌した。反応混合物を $\rho$ ロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率12%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 4. 03 (s, 3H), 4. 0 7 (s, 3H), 6. 66 (d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 19~7. 34 (m, 2H), 7. 44~7. 56 (m, 4H), 7. 71~7. 99 (m, 4 H), 8. 58 (d, J=5. 3Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):419 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例42

<u>(4-フルオロフェニル)</u>  $\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オ +シ] フェニル<math>\}$  メタノン (38)

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(112mg)と市販品の4-フルオロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン(324mg)を混合し、170℃中20分間撹拌した。反応混合物を実施例41と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を114mg、収率57%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$  4. 04 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 65 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 18 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 20 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 28 (s, 1H), 7. 47 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7.

86 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 88 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 90 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 58 (d, J=4. 9Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z):403 (M<sup>+</sup>)

## 実施例43

WO 97/17329

 $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル\} (フェニル) メタノン (39)$ 

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(91mg)と市販品の4-ヒドロキシベンゾフェノン(243mg)を混合し、180℃中30分間撹拌した。反応混合物を実施例31と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を38mg、収率24%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz): δ4. 03 (s, 3H), 4. 0 5 (s, 3H), 6. 66 (d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 31~7. 99 (m, 11H), 8. 57 (d, J=5. 3Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 385 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例44(参考例)

## 3, 5-ジメトキシトルエン

アセトニトリル(200m1)に市販品のオルシノール(5.77g)を溶解させ、ジメチル硫酸(8.47m1)と炭酸カリウム(12.3g)を加えて、2.5時間還流した。反応混合物を氷水にあけ、クロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル(5/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を5.04g、収率82%で得た。 $^1$  H-NMR(CDC1 $_3$ ,500MH $_2$ ):62.30(s,3H),

3. 76 (s, 6H), 6. 30 (s, 1H), 6. 37 (s, 2H)

## 実施例 4 5 (参考例)

WO 97/17329

## 2, 6-ジメトキシー4-メチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

無水テトラヒドロフラン(10ml)に実施例44で得た3,5ージメトキシトルエン(1.00g)を溶解し、窒素雰囲気下-45℃中市販品の2.5Mのnーブチルリチウムーへキサン溶液(2.90ml)を加えた後、30分間撹拌した。更に、市販品の4-メトキシベンゾイルクロリド(1.23g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、-45℃中でゆっくり加えた。1時間室温中で撹拌後、反応混合物を水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去後得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル(5/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を384mg、収率20%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  2. 40 (s, 3H), 3. 69 (s, 6H), 3. 85 (s, 3H), 6. 43 (s, 2H), 6. 89 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 82 (d, J=9. 2Hz, 2H)

#### 実施例46(参考例)

2, 6-ジヒドロキシー4-メチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

無水塩化メチレン(10ml)に実施例45で得た2,6-ジメトキシー4-メチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン(321mg)を溶解し、氷冷中市販品のトリプロモボラン(349ml)をゆっくり加えた後、室温中で一晩撹拌した。反応混合物を氷水にあけ、酢酸エチルで分画後、酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒

留去後、残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を87mg、収率68%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 2. 16 (s, 3H), 6. 16 (s, 2H), 6. 79 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 56 (d, J=8. 5Hz, 2H)

## 実施例47

WO 97/17329

 $(2, 6-ジヒドロキシー4-メチルフェニル) <math>\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)]$  フェニル $\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)]$  フェニル $\{4-[(6, 7-3)]\}$ 

 $4-\rho$ ロロー6、7-ジメトキシキノリン(61mg)と実施例46で得た2、6-ジヒドロキシー4-メチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン(100mg)をジエチレングリコールジメチルエーテル(0.5m1)に溶解させ、170℃中20分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

 $^{1}$ H-NMR (DMSO, 500MHz):

より精製し、表題の化合物を32mg、収率27%で得た。

 $\delta$  2. 18 (s, 3H), 3. 90 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 20 (s, 2H) 6. 68 (d, J=4. 9Hz, 1H),

7. 32 (d, J = 9. 2Hz, 2H), 7. 42 (s, 1H), 7. 43 (s, 1H), 7. 82 (d, J = 8. 6Hz, 2H),

8. 54 (d, J=5, 5Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):432(M<sup>+</sup>+1)

## 実施例48 (参考例)

## 6, 7-ジメトキシー4-(4-ニトロフェノキシ) キノリン

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(1.84g)と市販品の4-二トロフェノール(3.42g)を混ぜ、170℃にて50分間撹拌した。室温まで放冷した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去後、残査をクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を4.54g、収率89%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ4. 01 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 69 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 27 (d, J=9. 1Hz, 2H), 7. 37 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 8. 32 (d, J=9. 1Hz, 2H), 8. 62 (d, J=4. 9Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 326 (M<sup>+</sup>)

## 実施例49(参考例)

## 6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシー4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン(1.00g)をN, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル(30ml/15ml)に溶解し、10%水酸化パラジウムー炭素(69mg)を加え、水素雰囲気下室温にて17時間撹拌した。反応液をセライトを用いて濾過した。母液を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を799mg、収率88%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz) :  $\delta$  4. 00 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 6. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 82 (d, J=8. 6Hz, 2H), 6. 96 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 32 (s, 1H), 7. 62 (s, 1H), 8. 36 (d, J=5. 5Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 296 ( $M^+$ )

# 実施例50

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル\} - 3 - ピリジンカルボキサミド(61)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(57mg)と市販品のニコチン酸(37mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2m1)に溶解した後、1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(79mg)を加え、室温にて5時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去することにより得られた結晶化物をエーテルで洗浄し、表題の化合物を47mg、収率61%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ4. 05 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 22 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 42 (s, 1H), 7. 47 (dd, J=4. 9, 7. 9Hz, 1H), 7. 56 (s, 1H), 7. 77 (d, J=9. 2Hz, 1H), 8. 26 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 79 (d, J=3. 7Hz, 1H), 9. 13 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 401 (M<sup>+</sup>)

 $N - \{4 - [(6, 7 - ijk + i) - 4 - ij - 1] - 1]$  (3, 4 - ijk + ij - 1) カルボキサミド (62)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(56mg)と市販品の3, 4-ジメトキシ安息香酸(60mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(81mg)を加え、室温にて22時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去後、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を7mg、収率8%で得た。

 $^{1}$  H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz): $\delta$ 3.87(s,3H),3.87(s,3H),4.06(s,3H),4.07(s,3H),6.48(d,J=5.5Hz,1H),6.63(d,J=8.5Hz,2H),7.18(d,J=9.2Hz,2H),7.34(m,2H),7.43(s,1H),7.55(s,1H),7.57(s,1H),7.76(d,J=8.6Hz,2H),8.48(d,J=5.5Hz,1H)

#### 実施例52

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - + / リニル) オキシ] フェニル\} - シクロヘキサンカルボキサミド(63)$ 

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(<math>52mg) と 市販品のシクロヘキサンカルボン酸(46mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(<math>2m1)に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カ

質量分析値 (FD-MS, m/z):406 (M<sup>+</sup>)

# 実施例53

WO 97/17329

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリニル) オキシ] フェニル\} - 2 - フランカルボキサミド <math>(6.4)$ 

6、7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (55mg) と市販品の2-フランカルボン酸 (32mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'ージメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (91mg) を加え、室温にて22時間撹拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を35mg、収率48%で得た。 1H-NMR (CDCl3, 500MHz): 64.04(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.49(d, J=4.9Hz, 1H), 6.57(dd, J=1.8,8.7Hz,1H), 7.20(d,J=8.6Hz,2H), 7.28(d,J=7.9Hz,1H), 7.42(s,1H), 7.51(s,1H), 7.56(s,1H), 7.77(d,J=9.2Hz,2H), 8.35(s,1H), 8.49(d,J=5.5Hz,1H)

7 4

質量分析値 (FD-MS, m/z):390 (M<sup>+</sup>)

# 実施例54

質量分析値 (FD-MS, m/z):406 (M<sup>+</sup>)

## 実施例55

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル\} - (4 - ニトロフェニル) カルボキサミド (66)$ 

6, 7-iジメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(110mg)と市販品の4-rトロ安息香酸(100mg)をN, N-iジメチルホルムアミド (4ml)に溶解し、1-xチルー3-(3'-iジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(176mg)を加え、室温にて22時間撹拌した後、実施例

50と同様の操作によって精製し、表題の化合物を126mg、収率77%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 49 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 29 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 93 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 21 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 39 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 48 (d, J=5. 5Hz, 1H), 10. 7 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):445 (M<sup>+</sup>)

# 実施例56

WO 97/17329

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリニル) オキシ] フェニル\} - (N, N - ジメチルアミノフェニル) カルボキサミド <math>(6.7)$ 

質量分析値(FD-MS, m/z):443 (M<sup>+</sup>)

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリニル) オキシ] フェニル\} - (4 - アセチルフェニル) カルボキサミド <math>(68)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(54mg) と市販品の4-アセチル安息香酸(46mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(87mg)を加え、室温にて22時間撹拌した後、実施例50と同様の操作によって精製し、表題の化合物を43mg、収率53%で得た。1H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,500MHz):δ2.66(s,3H),3.94(s,3H),3.95(s,3H),6.48(d,J=4.9Hz,1H),7.28(d,J=9.2Hz,2H),7.39(s,1H),7.52(s,1H),7.94(d,J=9.2Hz,2H),8.10(m,4H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),10.6(s,1H)
質量分析値(FD-MS,m/z):442(M<sup>+</sup>)

. . . .

# 実施例58

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - + J リニル) オキシ] フェニル\} - (4 - ブチルフェニル) カルボキサミド (69)$ 

6, 7-iジメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(54mg)と市販品の4-iブチル安息香酸(54mg)をN, N-iジメチルホルムアミド(2m1)に溶解し、1-xチルー $3-(3^i-i$ ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(85mg)を加え、室温にて22時間撹拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を65mg、収率78%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 0. 95 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 38 (m, 2H), 1. 64 (m, 2H), 2. 69 (t, J

WO 97/17329

 $= 8. \ 0 \, \text{Hz}, \ 2 \, \text{H}), \ 4. \ 0 \, 5 \ (s, 3 \, \text{H}), \ 4. \ 0 \, 6 \ (s, 3 \, \text{H}), \ 6. \ 4$   $8 \ (d, J = 5. \ 5 \, \text{Hz}, 1 \, \text{H}), \ 7. \ 1 \, 9 \ (d, J = 9. \ 2 \, \text{Hz}, 2 \, \text{H}), \ 7.$   $3 \, 0 \ (d, J = 8. \ 6 \, \text{Hz}, 2 \, \text{H}), \ 7. \ 4 \, 2 \ (s, 1 \, \text{H}), \ 7. \ 5 \, 7 \ (s, 1 \, \text{H}), \ 7. \ 7 \, 5 \ (d, J = 8. \ 6 \, \text{Hz}, 2 \, \text{H}), \ 7. \ 8 \, 2 \ (d, J = 8. \ 6 \, \text{Hz}, 2 \, \text{H}), \ 8. \ 0 \, 3 \ (s, 1 \, \text{H}), \ 8. \ 4 \, 9 \ (d, J = 5. \ 5 \, \text{Hz}, 1 \, \text{H})$  質量分析値(FD-MS,m/z):456( $M^+$ )

#### 実施例 5 9

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル - (4 - アミノフェニル) カルボキサミド (70)$ 

【4-[(6, 7-ジメトキシー4-キノリニル)オキシ]フェニル】(4-ニトロフェニル)カルボキサミド(100mg)をN, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル(9ml/5ml)に溶解し、10%パラジウムー炭素(69mg)を加え、水素雰囲気下室温にて22時間撹拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を85mg、収率91%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 5. 75 (brs, 2H), 6. 46 (d, J=4. 9 Hz, 1H), 6. 61 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 22 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 73 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 89 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 90 (s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):415 (M<sup>+</sup>)

6、7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)と市販品のイソニコチン酸(45mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(2m1)に溶解し、<math>1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(<math>98mg)を加え、室温にて62時間撹拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を22mg、収率31%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) : δ3. 94 (s, 3H), 3. 96 (s, 3H), 6. 48 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 29 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 88 (d, J=4. 3Hz, 2H), 7. 92 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 48 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 80 (d, J=4. 3Hz, 2H), 10. 6 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):401 (M<sup>+</sup>)

# 実施例61

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - + ノリニル) オキシ] フェニル\} - 2 - チオフェンカルボキサミド (72)$ 

6, 7-iメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(50mg)と市販品の2-fオフェンカルボン酸(46mg)をN, N-iジメチルホルムアミド(2m1)に溶解し、1-xチルー3-(3'-i)ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(99mg)を加え、室温にて62時間撹拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を37mg、収率54%で得た。1H-NMR(CDC13, 500MHz):64.02(s, 3H),

4. 0.4 (s, 3.H), 6. 4.6 (d, J=5. 5.Hz, 1.H), 7. 1.1 (m, 1.H), 7. 1.7 (d, J=8. 6.Hz, 2.H), 7. 4.0 (s, 1.H), 7. 5.5 (m, 1.H), 7. 5.6 (s, 1.H), 7. 7.3 (d, J=8. 5.Hz, 2.H), 7. 7.3 (m, 1.H), 8. 3.8 (s, 1.H), 8. 4.8 (d, J=4), 9. 4.9 (d, 3.4)

質量分析値 (FD-MS, m/z):406 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例62

WO 97/17329

6,7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトリエチルアミン/塩化メチレン(3m1/2m1)に懸濁し、市販品のビフェニルカルボン酸クロリド(80mg)を加え、室温にて25時間撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、得られた残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた結晶をさらにアセトンで洗うことにより表題の化合物を9mg、収率10%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 95 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 48 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 28 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 40 (s, 1H), 7. 43 (t, J=7. 3Hz, 1H), 7. 50~7. 53 (m, 3H), 7. 77 (d, J=7. 3Hz, 2H), 7. 85 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 96 (m, 2H), 8. 08 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 48 (d, J=4. 9Hz, 1H), 10. 4 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):476 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例63

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル\} - (4 - ブトキシフェニル) カルボキサミド <math>(74)$ 

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトリエチルアミン/塩化メチレン(3m1/2m1)に懸濁し、市販品の4ーブトキシ安息香酸クロリド(0.07m1)を加え、室温にて30時間撹拌した後、実施例62と同様の操作によって精製し、表題の化合物を34mg、収率41%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 0. 99 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 52 (m, 2H), 1. 80 (m, 2H), 4. 03 (m, 2H), 4. 04 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 47 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 95 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 18 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 46 (s, 1H), 7. 57 (s, 1H), 7. 74 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 86 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 10 (s, 1H), 8. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 472 (M<sup>+</sup>)

, , , , , , ,

## 実施例64

 $N - \{4 - [(6, 7 - ijk + ijk$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(52mg) と 市販品の4-プロモ安息香酸(78mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジ イミド塩酸塩(102mg)を加え、室温にて17時間撹拌した後、実施例51 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を43mg、収率52%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  4. 07 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 53 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 22 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 37 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 7. 6 2 (s, 1H), 7. 65 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 84 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 86 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 41 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):478 (M<sup>+</sup>), 480 (M<sup>+</sup>+2)

# 実施例65

WO 97/17329

 $N - \{4 - [(6, 7 - ijk + i) - 4 - ijk - (4 - ijk + ijk - i$ 

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$ 3. 98 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 22 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 43 (s, 1H), 7. 56 (s, 1H), 7. 76 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 97 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 18 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 49 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):458 (M+)

質量分析値 (FD-MS, m/z):401 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例66

 $N - \{4 - [(6, 7 - ij x + i) - 4 - i + j + j - 2 - i$ 

6, 7-iメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(50mg)と市販品のピコリン酸(42mg)をN, N-iメチルホルムアミド(2m1)に溶解し、1-xチルー3-(3'-i)メチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(123mg)を加え、室温にて19時間撹拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を38mg、収率56%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl  $_{3}$ , 500MHz) :  $\delta$  4. 06 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 49 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 23 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 43 (s, 1H), 7. 51 (m, 1H), 7. 5 8 (s, 1H), 7. 89 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 94 (m, 1H), 8. 33 (d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 50 (d, J=5. 5Hz, 1H), 8. 64 (dd, J=1. 8, 4. 9Hz, 1H)

# 実施例67

 $N - \{4 - [(6, 7 - ijk + i) - 4 - ijk - (4 - ijk - i$ 

【4-[(6, 7-ジメトキシー4-キノリニル) オキシ] フェニル - (4 ーメトキシカルボニルフェニル) カルボキサミドをメタノール (3 m l) に溶解し、33%水酸化カリウム水溶液 (1.5 m l) を加え、室温で2時間撹拌した。 反応液を酢酸エチルで2回洗浄し、希塩酸で水層を中和した後クロロホルムで2

回抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去し、 表題の化合物を34mg、収率45%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 93 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 6. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 28 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 92 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 07 (m, 4H), 8. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H), 10. 5 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):444 (M<sup>+</sup>)

# 実施例68

WO 97/17329

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリニル) オキシ] フェニル <math>\} - 2$  シクロペンタンカルボキサミド (79)

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 1. 64 (m, 2H), 1. 81 (m, 2H), 1. 91 (m, 4H), 2. 75 (m, 1H), 4. 04 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 13 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 45 (s, 1H), 7. 55 (m, 1H), 7. 65 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H),

質量分析値 (FD-MS, m/z):392 (M<sup>+</sup>)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(51mg) と市販品のアダマンタンカルボン酸(110mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(107mg)を加え、室温にて15時間撹拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を13mg、収率17%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 1. 82 (m, 6H),

- 2. 00 (m, 6H), 2. 13 (m, 3H), 4. 05 (s, 3H),
- 4. 0.5 (s, 3.H), 6. 4.4 (d, J = 4. 9.Hz, 1.H), 7. 1.5 (d, J = 9. 2.Hz, 2.H), 7. 4.2 (s, 1.H), 7. 5.5 (m, 1.H), 7.
- 64 (d, J=9, 2Hz, 2H), 8, 46 (d, J=4, 9Hz, 1H), 質量分析値 (FD-MS, m/z):458 (M<sup>+</sup>)

## 実施例70

 $N - \{4 - [(6, 7 - ijk + i) - 4 - ijk - 1] - 1]$  (4 - アセトキシフェニル) カルボキサミド (80)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(110mg) と市販品の4-アセトキシ安息香酸(207mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(223mg)を加え、室温にて7時間撹拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を123mg、収率72%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1 $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 2. 35 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 21 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 25 (d, J=9. 1Hz, 2H), 7. 43 (s, 1H), 7. 56 (s, 1H), 7. 73 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 87 (s, 1H), 7. 93 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 50 (d, J=5. 5Hz, 1H),

質量分析値 (FD-MS, m/z):458 (M<sup>+</sup>)

## 実施例71

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリニル) オキシ] フェニル\} - 2 - (6 - アセトキシナフチル) カルボキサミド (82)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(51mg) と市販品の6-アセトキシー2ーナフト工酸(121mg) をN, N-ジメチルホルムアミド(2m1)に溶解し、1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(124mg)を加え、室温にて13時間撹拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を66mg、収率75%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 2. 38 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 49 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 20 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 30 (dd, J=2. 4, 9. 2Hz, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7. 57 (m, 1H), 7. 61 (d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 81 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 86 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 89 (d, J=9. 2Hz, 1H), 7. 94 (d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 38 (s, 1H), 8. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):508 (M<sup>+</sup>)

# 実施例72

 $N - \{4 - [(6, 7 - ij x) + + ij - 4 - + j + j - j] フェニル\} - (4 - + ij - j - j - j) カルボキサミド(83)$ 

N-{4-[(6,7-ジメトキシー4-キノリニル)オキシ]フェニル}-(4-アセトキシフェニル)カルボキサミド(103mg)をメタノール(4m1)に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液(2m1)を加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル/水で分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた結晶をエーテルで洗浄し、表題の化合物を77mg、収率82%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$  3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 87 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 24 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 87 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 90 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H), 10. 1 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):417 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例73

 $N - \{4 - [(6, 7 - ijk + i) - 4 - i + j]$  フェニル $\} - 2 - (6 - i + j + j + j)$  カルボキサミド (84)

N-  $\{4-[(6,7-i)]$  トキシー 4-i リニル) オキシ] フェニル $\}$  - 2-(6-i) アセトキシナフチル) カルボキサミド(47mg) をメタノール(4m1) に溶解し、35% 水酸化カリウム水溶液(2m1) を加え、室温で5時間

撹拌した後、実施例72と同様の操作によって精製し、表題の化合物を37mg、収率86%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ3. 95 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 18 (m, 1H), 7. 20 (s, 1H), 7. 27 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 53 (s, 1H), 7. 80 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 92~7. 98 (m, 4H), 8. 47~8. 48 (m, 2H), 10. 0 (brs, 1H), 10. 4 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 467 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例74

WO 97/17329

 $N-(4-)++シフェニル)-N'-\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-+/リニル)オキシ]フェニル} ウレア (43)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53mg) をトルエン (3ml) に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を54mg、収率68%で得た。 1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,500MHz):δ3.72 (s,3H),3.94 (s,3H),3.95 (s,3H),6.44 (d,J=4.9Hz,1H),6.87 (d,J=8.5Hz,2H),7.19 (d,J=9.2Hz,2H),7.37 (d,J=8.5Hz,2H),7.38 (s,1H),7.52 (s,1H),7.58 (d,J=8.5Hz,2H),8.46 (d,J=5.5Hz,1H),8.50 (s,1H),8.73 (s,1H) 質量分析値 (FD-MS,m/z):445 (M<sup>+</sup>)

N-(4-7)ルオロフェニル)  $-N'-\{4-[(6,7-3)]$  カンター キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (44)

6、7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(54mg)をトルエン(3m1)に加熱溶解した後、<math>4-フルオロフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、<math>70分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を<math>38mg、収率48%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d  $_{6}$ , 500MHz) :  $\delta$  3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 12 (m, 2H), 7. 19 (m, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 47 (m, 2H), 7. 51 (s, 1H), 7. 59 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 8. 72 (s, 1H), 8. 79 (s, 1H) 質量 分析値 (FD-MS, m/z) : 433 (M<sup>+</sup>)

## 実施例76

- 6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(52mg)をトルエン(3m1)に加熱溶解した後、<math>4-プロモフェニルイソシアネート
- (0.2ml)を加え、50分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を56mg、収率64%で得た。

= 5.5 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H) 質量分析値 (FD-MS, m/z):493 (M<sup>+</sup>), 495 (M<sup>+</sup>+2)

## 実施例77

WO 97/17329

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - + / リニル) オキシ] フェニル\} - N' - (4 - - トロフェニル) ウレア <math>(46)$ 

質量分析値 (FD-MS, m/z):460 (M<sup>+</sup>)

H), 9. 08 (s, 1H), 9. 49 (s, 1H)

#### 実施例78

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50mg) をトルエン (3ml) に加熱溶解した後、4-プチルフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、26分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表

題の化合物を36mg、収率45%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 500MHz): δ0. 93 (m, 3H), 1. 35 (m, 2H), 1. 57 (m, 2H), 2. 57 (m, 2H), 4. 06 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 49 (m, 1H), 7. 1 4 (m, 4H), 7. 33~7. 62 (m, 6H), 8. 39 (m, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 471 (M<sup>+</sup>)

# 実施例79

Nー  $\{4-[(6,7-i)]$ メトキシー4-iリニル)オキシ]フェニル $\}$  - N'- (4-i)フェニルウレア(111mg)をN,N-iiメチルホルムアミド(7ml)に溶解し、10%水酸化パラジウムー炭素(100mg)を加え、水素雰囲気下室温にて22時間撹拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を66mg、収率63%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 4. 74 (brs, 2H), 6. 43 (d, J=4. 9 Hz, 1H), 6. 52 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 08 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 16 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 55 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 14 (s, 1H), 8. 45 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 61 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):430 (M<sup>+</sup>)

WO 97/17329

 $N-(4-Pセチルフェニル)-N'-\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-+/リニル)オキシ]フェニル} ウレア(49)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(3m1)に加熱溶解した後、4-アセチルフェニルイソシアネート(210mg)を加え、20分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を50mg、収率64%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl  $_{3}$ /CD $_{3}$ OD, 500MHz): δ2. 59 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 50 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 17 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 36 (s, 1H), 7. 58 (s, 1H), 7. 58 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 60 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 94 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 40 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):457 (M<sup>+</sup>)

## 実施例81

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル\} - N' - (4 - フェノキシフェニル) ウレア <math>(50)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)をトルエン(3m1)に加熱溶解した後、4-フェノキシフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、30分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を55mg、収率60%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 500MHz) :  $\delta$ 4. 46 (s,

3H), 4. 46 (s, 3H), 6. 51 (m, 1H), 6.  $98 \sim 7$ . 62 (m, 15H), 8. 40 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):507 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例82

N-(4-7) (4 - 1 -

6, 7-iジメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(3m1)に加熱溶解した後、4-4ソプロピルフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、26分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70mg、収率90%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz) :  $\delta$ 1. 18 (d, J=6. 7Hz, 6H), 2. 82 (m, 1H), 3. 97 (s, 3H), 4. 01 (s, 3H), 6. 37 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 04 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 11 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 25 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 26 (s, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 41 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 54 (s, 1H), 7. 82 (s, 1H), 8. 03 (s, 1H), 8. 42 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):457 (M<sup>+</sup>)

# 実施例83

N - (4 - h) フェニル)  $-N' - \{4 - [(6, 7 - i)]$  キシー4ーキノリニル) オキシ] フェニル ウレア (52)

6, 7 - ジメトキシー4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (53 mg) を

トルエン(3 m 1)に加熱溶解した後、4 ートリフルオロメチルフェニルイソシアネート(0.2 m 1)を加え、10分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を77 m g、収率88%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$  4. 05 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 52 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 18 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 36 (s, 1H), 7. 56 (s, 1H), 7. 59 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 62 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 63 (s, 1H), 8. 40 (d, J=5. 5Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 483 (M<sup>+</sup>)

## 実施例84

WO 97/17329

 $N-(4-n-7 + \nu - \nu) - N' - \{2-[(6, 7-9 + \nu - 4) - \nu) + \nu \}$  ウレア (147)

実施例48において、4ーニトロフェノールにかえて2ーニトロフェノールを用いたほかは同様に製した6,7ージメトキシー4ー(2ーニトロフェノキシ)キノリンを実施例49と同様に還元して得た、6,7ージメトキシー4ー(2ーアミノフェノキシ)キノリン(56mg)をトルエン(3m1)に加熱溶解した後、4ーnープチルフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、30分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を45mg、収率50%で得た。 $^1$  H  $^-$  NMR(CDCl $_3$ ,500MH $_2$ ): $^3$  0.89(t, $_3$  1=7.3H $_4$  2,3H $_5$ ,1.30(m,2H $_5$ ),1.52(m,2H $_5$ ),2.50(m,2H $_5$ ),3.90(s,3H $_5$ ,3.93(s,3H $_5$ ),6.22(d, $_3$ =4.9H $_4$ ,6.87(d, $_3$ =7.3H $_5$ ,1H $_5$ ,6.96~

7. 01 (m, 4H), 7. 15 (brs, 1H), 7. 28~7. 31 (m, 4H), 8. 12 (brs, 1H), 8. 26 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 58 (d, J=7. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 471 (M<sup>+</sup>)

# 実施例85

 $N - (4 - n - \vec{j} + \vec{j} +$ 

実施例48において、4-ニトロフェノールにかえて3-ニトロフェノールを用いたほかは同様に製した6、7-ジメトキシ-4-(3-ニトロフェノキシ)キノリンを実施例49と同様に還元して得た、6、7-ジメトキシ-4-(3-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(3m1)に加熱溶解した後、4-n-ブチルフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、50分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率32%で得た。 $1H-NMR(CDC1_3,500MHz):\delta0.89(t,J=7.3Hz,3H),1.30(m,2H),1.52(m,2H),2.51(m,2H),3.95(s,1H),4.00(s,1H),6.49(d,J=5.5Hz,1H),6.81(d,J=8.0Hz,1H),7.04(d,J=7.9Hz,2H),7.21~7.30(m,5H),7.37(s,1H),7.51(s,1H),7.84(brs,1H),8.24(brs,1H),8.43(d,J=4.9Hz,1H)$ 

質量分析値 (FD-MS, m/z):471 (M<sup>+</sup>)

 $N-n-プチル-N'-\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (139)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、n-ブチルイソシアネート(0.2ml)を加え、14時間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31mg、収率46%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 0. 93 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 37 (m, 2H), 1. 53 (m, 2H), 3. 28 (m, 2H), 4. 04 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 5. 04 (brs, 1H), 6. 44 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 98 (brs, 1H), 7. 11 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 41 (s, 1H), 7. 43 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):395 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例87

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - (4 - トリフルオロメチルフェニル) カルボキサミド <math>(157)$ 

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(53mg)と市販品の4ートリフルオロメタン安息香酸(102mg)をN, Nージメチルホルムアミド(3ml)に溶解した後、1ーエチルー3ー(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(102mg)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄

質量分析値(FD-MS, m/z):468(M<sup>+</sup>)

## 実施例88

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - (4 - シクロヘキシルフェニル) カルボキサミド <math>(158)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(52mg) と市販品の4-シクロヘキシル安息香酸(109mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(3m1)に溶解した後、1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(110mg)を加え、室温にて14時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を54mg、収率64%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz): δ1. 25~1. 86 (m, 10H), 2. 55 (m, 1H), 4. 01 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 6. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 16 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 27 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 55 (s, 1H), 7. 75 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 83 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):482 (M<sup>+</sup>)

# 実施例89

 $N - \{3 - [(6, 7 - ijk + i) - 4 - i + j]$  フェニル $\} - (4 - i - ijk + j)$  カルボキサミド (159)

6, 7-iジメトキシー4-(3-rミノフェノキシ)キノリン(54mg)と市販品の4-t-iが火安息香酸(102mg)をN, N-iジメチルホルムアミド(3m1)に溶解した後、1-xチルー3-(3'-i)ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(106mg)を加え、室温にて6時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を29mg、収率35%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 1. 34 (s, 9H), 4. 01 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 55 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 97 (d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 29~7. 68 (m, 7H), 7. 85 (d, J=7. 9Hz, 2H), 8. 48 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 59 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):456 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例90

 $N - \{3 - [(6, 7 - ジメトキシー4 - キノリル) チオ] フェニル - (4 - ブチルフェニル) カルボキサミド <math>(160)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(3-アミノフェニルチオ) キノリン(62mg) と市販品の4-t-ブチル安息香酸(109mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(112mg)を加え、室温にて25時間攪拌した後、

実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を54mg、収率57%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 1. 31 (s, 9H), 4. 00 (s, 3H), 4. 01 (s, 3H), 6. 83 (d, J=4. 9Hz, 1 H), 7. 20~7. 99 (m, 9H), 8. 06 (m, 1H), 8. 39 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 60 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):472 (M<sup>+</sup>)

# 実施例91

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリル) チオ] フェニル\} - (4 - プチルフェニル) カルボキサミド <math>(161)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(62mg) と市販品の4-ブチル安息香酸(104mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解した後、1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(117mg)を加え、室温にて21時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を21mg、収率22%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ0. 94 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 38 (m, 2H), 1. 63 (m, 2H), 2. 69 (t, J=7. 9Hz, 2H), 4. 03 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 72 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7. 57 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 78 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 81 (d, J=7. 9Hz, 2H), 8. 08 (s, 1H), 8. 42 (d, J=5. 5Hz, 1H) **質量分析値** (FD-MS, m/z): 472 (M<sup>+</sup>)

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - + / リル) オキシ] フェニル\} - N' - (4 - メチルチオフェニル) ウレア (163)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(53mg)をトルエン(3m1)に加熱溶解した後、4-メチルチオフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を62mg、収率76%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz):  $\delta$ 2. 44 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 19 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 23 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 44 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 52 (s, 1H), 7. 58 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 70 (s, 1H), 8. 79 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 461 (M<sup>+</sup>)

# 実施例93

 $N-(3-x++ シカルボニルフェニル) -N' - \{4-[(6, 7-ジメト+ シー4-+ ノリル) オキシ] フェニル ウレア (164)$ 

6、7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、3-エトキシカルボニルフェニルイソシアネート(<math>284mg)を加え、1時間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18mg、収率20%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 1. 38 (m, 3H), 3. 98 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 35 (m, 2H), 6. 4 5 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 12 (d, J=9. 2Hz, 2H),
7. 40 (s, 1H), 7. 47 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 47 (d,
J=8. 6Hz, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7. 96 (d, J=9. 2Hz, 2H),
z, 2H), 8. 05 (s, 1H), 8. 17 (s, 1H), 8. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):487 (M<sup>+</sup>)

# 実施例94

 $N-(4-\rho \Box \Box \Box z = LL) - N' - \{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キ)]$  フェニル ウレア (165)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、<math>4-クロロフェニルイソシアネート

(0.2m1)を加え、1時間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を43mg、収率55%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 44 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 20 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 32 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 49 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 51 (s, 1H), 7. 58 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 83 (brs, 1H), 8. 83 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):449 (M+), 451 (M++2)

#### 実施例95

N-(2-7) パー N-(2-7) パー N'-(4-[(6,7-3)] パー N'-(4-1) パー N'-(4-1)

6、7-3メトキシー4-(4-r)フェノキシ)キノリン(44mg)をトルエン(5mI)に加熱溶解した後、2-4ソプロピルフェニルイソシアネート (0、2mI)を加え、80分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14mg、収率20%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ1. 21 (m, 6H), 3. 21 (m, 1H), 4. 04 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 42 (m, 1H), 6. 63 (m, 1H), 7. 09~7. 55 (m, 11H), 8. 46 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):457 (M<sup>+</sup>)

# 実施例96

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N' - フェニルウレア (167)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、フェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、50分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を21mg、収率41%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 4. 04 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 61 (m, 1H), 7. 05 (m, 1H), 7. 3 6~7. 44 (m, 10H), 7. 99 (s, 1H), 8. 31 (s, 1H), 8. 36 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):431 (M<sup>+</sup>)

WO 97/17329

## 実施例97

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - (2 - ニトロフェニル) ウレア <math>(168)$ 

102

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(83mg) をトルエン(8m1)に加熱溶解した後、4-ニトロフェニルイソシアネート(370mg)を加え、40分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を58mg、収率45%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz):  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 22 (m, 1H), 7. 23 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 62 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 71 (m, 1H), 8. 11 (m, 1H), 8. 31 (m, 1H), 8. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 62 (s, 1H), 9. 96 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 460 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例98

N-  $\{4-[(6,7-i)]$  トキシー 4-i リル)オキシ] フェニル $\}$  - N' - (2-i トロフェニル)ウレア(42mg)をN, N-i メチルホルムアミド/酢酸エチル(12m1/6m1)に溶解し、20% 水酸化パラジウムー炭素(70mg)を加え、水素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を39mg、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO- $d_{6}$ , 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H),

3. 95 (s, 3H), 4. 77 (brs, 2H), 6. 44 (d, J=5. 5 Hz, 1H), 6. 58 (m, 1H), 6. 75 (m, 1H), 6. 85 (m, 1H), 7. 18 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 34 (m, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 58 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 29 (s, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 92 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):430 (M<sup>+</sup>)

## 実施例99

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - (3 - ニトロフェニル) ウレア <math>(170)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(83mg)をトルエン(6m1)に加熱溶解した後、3-ニトロフェニルイソシアネート(384mg)を加え、40分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を44mg、収率34%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO- $d_{6}$ , 500MHz) :  $\delta$ 3. 99 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 43 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 10 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 38 (m, 2H), 7. 47 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 57 (s, 1H), 7. 81 (m, 2H), 8. 19 (s, 1H), 8. 31 (s, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 5 9 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):460 (M<sup>+</sup>)

104

#### 実施例100

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - + / リル) オキシ] フェニル\} - N' - オクチルウレア <math>(171)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、オクチルイソシアネート(0.2m1)を加え、2時間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32mg、収率41%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ0.87 (m, 3H), 1.26~1.30 (m, 10H), 1.53 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.04 (m, 1H), 6.4 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M<sup>+</sup>)

## 実施例101

N-  $\{4-[(6,7-i)]$  トキシー4ーキノリル)オキシ]フェニル $\}$  - N' - (3-i) - ロフェニル)ウレア(28mg)をN, N-i) メチルホルムアミド/酢酸エチル(5m1/2. 5m1)に溶解し、20% 水酸化パラジウムー炭素(97mg)を加え、水素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を13mg、収率51%で得た。

 $^{1}$  H-NMR(CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  4. 02(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 6. 41(m, 1H), 6. 41(d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 61(m, 1H), 6. 90(s, 1H), 7. 05(m, 1H), 7. 09(d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 40(s, 1H), 7. 43(m, 1H), 7. 47(d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 55(s, 1H), 8. 03(s, 1H), 8. 44(d, J=5. 5Hz, 1H) 質量分析値(FD-MS, m/z): 430(M<sup>+</sup>)

## 実施例102

N-rリル $-N'-\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]$ フェニル} ウレア (173)

6,7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解した後、アリルイソシアネート(0.2ml)を加え、80℃下15時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を61mg、収率96%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  3. 90 (m, 2H), 4. 03 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 5. 12 (d, J=10. 4Hz, 1H), 5. 23 (d, J=17. 7Hz, 1H), 5. 62 (s, 1H), 5. 88 (m, 1H), 6. 41 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 08 (d, J=8. 5, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 44 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 54 (s, 1H), 7. 75 (s, 1H), 8. 44 (d, J=5. 5Hz, 1H)

106

質量分析値 (FD-MS, m/z):379 (M<sup>+</sup>)

## 実施例103

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - (1 - ナフチル) ウレア <math>(174)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、1-ナフチルイソシアネート(0.2ml)を加え、20分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41mg、収率52%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) : δ3. 95 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 21 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 48~7. 65 (m, 7H), 7. 92~8. 15 (m, 3H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 80 (s, 1H), 9. 20 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):465 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例104

 $N-(2-ビフェニル)-N'-\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア <math>(175)$ 

6、7-iメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、2-iフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、30分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を56mg、収率64%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  3. 97 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 35 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 96 (s, 1H), 7. 40 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 14~7. 39 (m, 11H), 7. 54 (s, 1H), 7. 89 (brs, 1H), 8. 08 (d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 33 (d, J=5. 5Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 491 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例105

- 6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、<math>4-エチルフェニルイソシアネート (0.2ml)を加え、90分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表
- $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz): δ1. 18 (m, 3H), 2. 58 (m, 2H), 3. 99 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 6. 39 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 07 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 11 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 25 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 40 (s, 1H), 7. 42 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 7. 60 (s, 1H), 7. 81 (s, 1H), 8. 43 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):443 (M<sup>+</sup>)

題の化合物を42mg、収率56%で得た。

108

#### 実施例106

 $N-ベンゾイル-N'-\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (189)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、ベンゾイルイソシアネート(0.2m1)を加え、50分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を11mg、収率15%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  4. 06 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 20 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 43 (s, 1H), 7. 54 (m, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7. 65 (m, 1H), 7. 71 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 04 (d, J=7. 9Hz, 2H), 8. 50 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 53 (s, 1H), 11. 04 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 443 (M $^{+}$ )

# 実施例107

N-xトキシカルボニル $-N'-\{4-[(6,7-i)x$ トキシ-4-+ノリル) オキシ] フェニル $\}$  ウレア (190)

- 6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、エトキシカルボニルイソシアネート(0.2ml)を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を20mg、収率28%で得た。
  - <sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 1. 37 (t, J=7. 3H

z, 3H), 4. 10 (s, 3H), 4. 17 (s, 3H), 4. 31 (q, J=7. 3Hz, 2H), 6. 70 (d, J=6. 1Hz, 1H), 7. 20 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 64 (s, 1H), 7. 72 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 12 (s, 1H), 8. 50 (d, J=6. 7Hz, 1H), 10. 08 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):411 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例108

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - (2 - メチルフェニル) ウレア (56)$ 

6, 7-iメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、2-メチルフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を61mg、収率82%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ2. 20 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 31 (q, J=7. 3Hz, 2H), 6. 40 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 05~7. 20 (m, 6H), 7. 39 (s, 1H), 7. 42 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 5 (s, 1H), 7. 60 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 80 (s, 1H), 8. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):429 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例109

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - (3 - メチルフェニル) ウレア (55)$ 

- 6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、<math>3-メチルフェニルイソシアネート
- (0.2m1) を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を<math>41mg、収率56%で得た。

 ${}^{1}\text{H-NMR} \ (\text{CDCl}_{3} \ , \ 500\text{MHz}) \ : \delta 2. \ 32 \ (\text{s}, \ 3\text{H}) \ ,$   $4. \ 02 \ (\text{s}, \ 3\text{H}) \ , \ 4. \ 04 \ (\text{s}, \ 3\text{H}) \ , \ 6. \ 43 \ (\text{d}, \ J=5. \ 5\text{Hz}, \ 1\text{H}) \ , \ 6. \ 93 \ (\text{d}, \ J=7. \ 3\text{Hz}, \ 1\text{H}) \ , \ 7. \ 10 \sim 7. \ 22 \ (\text{m}, \ 6\text{H}) \ , \ 7. \ 41 \ (\text{s}, \ 1\text{H}) \ , \ 7. \ 44 \sim 7. \ 47 \ (\text{m}, \ 3\text{H}) \ , \ 7. \ 56 \ (\text{s}, \ 1\text{H}) \ , \ 8. \ 46 \ (\text{d}, \ J=5. \ 5\text{Hz}, \ 1\text{H})$ 

質量分析値 (FD-MS, m/z):429 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例110

N-(2-7)ルオロフェニル)  $-N'-\{4-[(6,7-9)]$  キノリル) オキシ] フェニル} ウレア(60)

- 6、7-iメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、2-rルオロフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を54mg、収率73%で得た。
- $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  4. 01 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 44 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 97~

7. 0.4 (m, 2H), 7.  $1.0 \sim 7$ . 1.2 (m, 3H), 7. 4.2 (s, 1H), 7. 4.9 (d, J = 9. 2Hz, 2H), 7. 5.7 (s, 1H), 7. 7.3 (s, 1H), 8. 1.7 (m, 1H), 8. 3.5 (s, 1H), 8. 4.8 (d, J = 5. 5Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):433(M<sup>+</sup>)

### 実施例111

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - プロピルウレア (194)$ 

質量分析値 (FD-MS, m/z):381 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例112

 $N - \{4 - [(6, 7 - ijy + + i) - 4 - + i]$  フェニル $\} - N' - (4 - 7 + i)$  フェニルカルボニルフェニル)ウレア(195)

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(54mg)をトルエン(5ml)に懸濁し、トリフォスゲン(53mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に4ーアミノベンゾフェノン(85mg)を加え、1時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を19mg、収率21%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz): δ4. 01 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 12 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 41 (s, 1H), 7. 46~7. 80 (m, 12H), 8. 14 (s, 1H), 8. 30 (s, 1H), 8. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):519 (M<sup>+</sup>)

## 実施例113

 $N-\Lambda+ \nu \nu - N' - \{4-[(6, 7- \nu \nu + \nu - 4- + \nu - 4 - \nu$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をN, <math>N-ジメチルフォルムアミド(3m1) に溶解した後、ヘキシルイソシアネート(0.2m1)を加え、60で下15時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を63mg、収率84%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 0. 85 (m, 3H), 1. 25~1. 47 (m, 6H), 1. 50 (m, 2H), 3. 26 (q, d=6.7Hz, 2H), 4. 02 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 5. 68 (brs, 1H), 6. 40 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 07 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 44 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 7. 94 (s, 1H), 8. 43 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):423 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例114

N-(5-7-2) - N'-(4-[(6,7-2)] - N'-(197) カーション カー カーション カーション カーション カーション カーション カーション カー

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に懸濁し、トリフォスゲン(54mg)を加え、12分間加熱還流した。反応液に4-アミノインダン(36mg)を加え、36分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を13mg、収率16%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  2. 04 (m, 2H), 2. 82~2. 86 (m, 4H), 4. 01 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H)

WO 97/17329

1 1 4

, 6. 40 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 03 (m, 1H), 7. 08
(d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 13 (m, 1H), 7. 32 (s, 1H),
7. 40~7. 57 (m, 6H), 8. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 455 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例115

 $N-(3, 4-ジメトキシフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ$  -4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (198)

3, 4-ジメトキシアニリン(42mg)をトルエン(5ml)に溶解し、トリホスゲン(24mg)を加え、22分間加熱還流した。反応液に6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)(52mg)を加え、18分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を15mg、収率18%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1 $_{3}$ , 500MHz) :  $\delta$  3. 84 (s, 3H),

- 3. 85 (s, 3H), 4. 01 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H),
- 6. 43 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 6. 75  $\sim$  6. 80 (m, 2 H),
- 7. 10 (d, J = 9. 2 H z, 2 H), 7. 16 (s, 1 H), 7. 38 (s, 1 H), 7. 41 (s, 1 H), 7. 45 (d, J = 8. 5 H z, 2 H), 7.

56 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):475 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例116

WO 97/17329

N-(3, 4-x+1) = N'-(4-[(6, 7-3)] N-(3, 4-x+1) = N'-(4-[(6, 7-3)] N-(3, 4-x+1) = N'-(4-[(6, 7-3)]N-(3, 4-x+1) = N'-(4-[(6, 7-3)]

3, 4-エチレンジオキシアニリン(80mg)をトルエン(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.5ml)を加えた後トリホスゲン(50mg)を加え、1時間加熱還流した。反応液に6,7-ジメトキシー4ー(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)を加え、100分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を62mg、収率74%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 4. 19~4. 21 (m, 4H), 6. 43 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 74~6. 78 (m, 2H), 7. 09 (s, 1H), 7. 17 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 37 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 56 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 45 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 47 (s, 1H), 8. 69 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):473 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例117

N-xチル $-N-{4-[(6, 7-ジx++シ-4-+)] フ$ ェニル-N'-(4-x++シフェニル) ウレア (200)

無水酢酸 (0.27m1) にギ酸 (0.13m1) を加え、60 ℃下2時間加熱攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン (8m1) に溶解した 6 、7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン <math>(303mg) を加え、室温にて

45分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、6,7ージメトキシー4ー(4ーホルミルアミノフェノキシ)キノリンを327mg得た。

この6, 7-ジメトキシー4-(4-ホルミルアミノフェノキシ)キノリン(317mg)をテトラヒドロフラン(9ml)に溶解し、水素化アルミニウムリチウム(181mg)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、6, 7-ジメトキシー4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリンを239mg得た。

この 6、7-iメトキシー 4-i(4-iメチルアミノフェノキシ)キノリン(4 9 m g)をトルエン(5 m 1)に加熱溶解した後、4-iメトキシフェニルイソシアネート(0. 2 m 1)を加え、1 2 時間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(1 0 1 7)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 4 7 m g、収率 5 1 %で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  3. 38 (s, 3H), 3. 77 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 14 (brs, 1H), 6. 59 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 82

(d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 21 (d, J=9. 2Hz, 2H),
7. 29 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 44 (d, J=8. 6Hz, 2H)
7. 45 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 8. 55 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):459 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例118

N-メチル-N-フェニル-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル $\}$ ウレア(201)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(72mg)をトルエン(7m1)に懸濁し、トリホスゲン(52mg)を加え、3時間加熱還流した。反応液にN-メチルアニリン(0. 05m1)を加え、1時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を48mg、収率46%で得た。1H-NMR(CDC13, 500MHz): $\delta3$ . 37 (s, 3H),

4. 04 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 32 (brs, 1H),

6. 41 (d, J = 4. 9Hz, 1H), 7. 07 (d, J = 9. 2Hz, 2H), 7. 37 $\sim$ 7. 53 (m, 8H), 7. 54 (s, 1H), 8. 45 (d, J = 5. 5Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):429 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例119

N-(4-y)トキシフェニル) $-N'-\{4-[(6,7-i)y)$ トキシー4-キノリル)オキシ] フェニル $\}$ ウレア(99mg)をN, N-iiyチルホルムアミド(3m1)に溶解し、水素化ナトリウム(42mg)を加え、室温にて20

分間攪拌した後ョウ化メチル(0.03ml)を加え、同温度下1時間攪拌した。 反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残 査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマト グラフィーにより精製し、表題の化合物を91mg、収率87%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  3. 23 (s, 3H), 3. 24 (s, 3H), 3. 75 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 27 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 69 (d, J=8. 5Hz, 2H), 6. 81 (d, J=9. 2Hz, 2H), 6. 89 (d, J=9. 2Hz, 2H), 6. 91 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 42 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 8. 53 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):473 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例120(参考例)

## 3, 4-ジクロロフェニル4-メトキシフェニルケトン

市販品のニトロメタン(10ml)中、市販品のアニソール(1.081g)と市販品の3,4ージクロロベンゾイルクロリド(2.095g)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60℃にて8時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフフィーにより精製し、表題の化合物を270mg、収率10%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 90 (s, 3H), 6. 98 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 56 (s, 1H), 7. 58 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.84 (d, J=1.8Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):280 (M<sup>+</sup>),282 (M<sup>+</sup>+2)

### 実施例121 (参考例)

## 3, 4-ジクロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例120で得た3,4ージクロロフェニル 4ーメトキシフェニル ケトン(235mg)をジクロロメタン(2ml)に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミドージクロロメタン溶液(7ml)を加え、室温中2晩撹拌した後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフフィーにより精製し、表題の化合物を173mg、収率77%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ6. 91 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 62 (dd, J=1. 8, 8. 6Hz, 1H), 7. 68 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 80 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 85 (d, J=1. 8Hz, 1H), 10. 55 (s, 1H) **質量分析値** (FD-MS, m/z): 266 (M<sup>+</sup>)、268 (M<sup>+</sup>+2)

#### 実施例122

 $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル <math>\}$  (3,4)  $-ジクロロフェニル \}$  メタノン (177)

アルゴン気流下、実施例121で得た3, 4-ジクロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン(154mg)と4-ジメチルアミノピリジン(77mg)をキシレン(5m1)中へ入れ室温中攪拌した。3時間後4-クロロ-6, 7-

ジメトキシキノリン(129mg)を加え、21時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトン(2/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を81mg、収率31%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.68 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.91 (d, J= 1.8Hz, 1H), 8.60 (d, J=4.9Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 453 (M<sup>+</sup>), 455 (M<sup>+</sup>+2)

#### 実施例123 (参考例)

#### 4-(4-ヒドロキシベンゾイル) ベンゾニトリル

実施例22で得た4ートリーnーブチルチンー1ーメトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品の4ーシアノベンゾイルクロリド (497mg) をクロロホルム (5ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8mg) を入れ、11時間加熱還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (859mg) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、水 (5ml) と6N塩酸水溶液 (12ml) を加えて4時間加熱還流した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーによ

り精製し、表題の化合物を250mg、収率37%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO- $d_{6}$ , 500MHz):  $\delta$ 6. 91 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 67 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 80 (d, J=7. 9Hz, 2H), 8. 01 (d, J=8. 6Hz, 2H), 10. 57 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):223 (M<sup>+</sup>)

### 実施例124

 $4 - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリル) オキシ] ベンゾイル} ベンゾニトリル ((178)$ 

アルゴン気流下、実施例123で得た4-(4-ヒドロキシベンゾイル) ベンゾニトリル(230mg) と4-ジメチルアミノピリジン(138mg) をキシレン(5m1) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロー6,7-ジメトキシキノリン(230mg) を加え、20時間加熱運流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル(5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を199mg、収率47%で得た。1H-NMR(CDC13,500MHz): δ4.03(s,3H),4.06(s,3H),6.68(d,J=5.5Hz,1H),7.29(d,J=8.5Hz,2H),7.45(s,1H),7.46(s,1H),7.82(d,J=7.9Hz,2H),7.90(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.5Hz,2H),8.60(d,J=5.5Hz,1

122

質量分析値 (FD-MS, m/z):410 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例125 (参考例)

# 4-メトキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン

市販品のニトロメタン(10m1)中、市販品のアニソール(1.081g)と市販品の2-メチルベンゾイルクロリド(1.546g)と市販品のイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応混合物を実施例120と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.679g、収率74%で得た。

質量分析値(FD-MS, m/z):226(M<sup>+</sup>)

## 実施例126 (参考例)

# 4-ヒドロキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン

実施例125で得た4-メトキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン(1.660g)をクロロホルム(10ml)に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミドージクロロメタン溶液(29ml)を加え、室温中撹拌した。1晩撹拌後更に1.0Mボロントリブロミドージクロロメタン溶液(15ml)を加え、室温中2晩撹拌した後反応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.501g、収率96%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$ 2. 30 (s, 3H), 6. 87 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 22~7. 29 (m, 3H), 7. 37 (td, J=1. 2, 7. 3Hz, 1H), 7. 73 (d, J=8. 5Hz, 2H)

質量分析値(FD-MS, m/z):212(M<sup>+</sup>)

## 実施例127

 $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル <math>\{2-x\}$  チルフェニル  $\{4-(180)\}$ 

アルゴン気流下、実施例126で得た4ーヒドロキシフェニル 2ーメチルフェニル ケトン(1.334g)と4ージメチルアミノピリジン(845mg)をキシレン(15ml)中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4ークロロー6,7ージメトキシキノリン(1.406g)を加え、23時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にヘキサン/アセトン(2/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.258g、収率50%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 2. 37 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 65 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 23 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 25~7. 35 (m, 3H), 7. 39~7. 42 (m, 1H), 7. 45 (s, 1H), 7. 46 (s, 1H), 7. 91 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 57 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):399 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例128

4-クロロー6, 7-ジメトキシキノリン(112mg)と市販品の3-ヒド

ロキシベンゾフェノン(297mg)を混合し、170℃中10分間撹拌した後、 反応混合物をヘキサン/アセトン(2/1)で展開する薄層シリカゲルクロマト グラフィーにより精製し、表題の化合物を126mg、収率65%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90Mz) :  $\delta$  4. 04 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 53 (d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 34~7. 88 (m, 11H), 8. 53 (d, J=5. 3Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):385 (M<sup>+</sup>)

## 実施例129 (参考例)

# 2-フロイル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例22で得た4ートリーnーブチルチン-1ーメトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品の2ーフロイルクロリド (392mg) をクロロホルム (5ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8mg) を入れ、11時間還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣(662mg)をテトラヒドロフラン (2ml)に溶解させ、水 (5ml) と6N塩酸水溶液 (12ml)を加えて3時間加熱還流した。反応混合物を実施例123と同様の方法で処理し、表題の化合物を218mg、収率39%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO- $d_{6}$ , 500MHz):  $\delta$ 6. 76 (dd, J=1.2, 3.1Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.33 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.06 (d, J=1.2Hz, 1H), 10.39 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z):188 (M<sup>+</sup>)

1 2 5

#### 実施例130

2-フロイルー  $\{4-[(6,7-$ ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル $\}$  メタノン (182)

アルゴン気流下、実施例129で得た2-フロイル 4-ヒドロキシフェニルケトン(205mg)と4-ジメチルアミノピリジン(146mg)をキシレン(5m1)中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロー6,7-ジメトキシキノリン(244mg)を加え、20時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、クロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を192mg、収率47%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 4. 03 (s, 3H),

- 4. 07 (s, 3H), 6. 63 (dd, J=1. 8, 3. 7Hz, 1H),
- 6. 65 (d, J = 5. 5 H z, 1 H), 7. 28 (d, J = 8. 5 H z, 2 H)
- , 7. 32 (d, J=3. 7Hz, 1H), 7. 47 (s, 1H), 7. 48
  - (s, 1H), 7. 73 (d, J = 1. 8Hz, 1H), 8. 14 (d, J =
- 9. 2 Hz, 2 H), 8. 5 8 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):375 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例131 (参考例)

# 4-メトキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン

市販品のニトロメタン(5m1)中、市販品のアニソール(541mg)と市販品の3-メチルベンゾイルクロリド(773mg)と市販品のスカンジウム (III)トリフルオロメタンスルホネート(49mg)を加え、60  $\mathbb{C}$ にて1 晩攪

拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフフィーにより精製し、表題の化合物を635mg、収率56%で得た。

質量分析値(FD-MS, m/z):226(M<sup>+</sup>)

### 実施例132(参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン

実施例131で得た4ーメトキシフェニル 3ーメチルフェニル ケトン (603mg)をジクロロメタン (3ml)に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミドージクロロメタン溶液 (11ml)を加え、室温中撹拌した。22時間後反応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を316mg、収率56%で得た。

1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ2. 38 (s, 3H),
6. 89 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 37~7. 47 (m, 4H),
7. 65 (d, J=8. 6Hz, 2H), 10. 42 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 212 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例133

 $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル <math>\{3-x\}$  チルフェニル  $\{3-x\}$ 

アルゴン気流下、実施例132で得た4-ヒドロキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン  $(307\,\mathrm{mg})$  と4-ジメチルアミノピリジン  $(194\,\mathrm{mg})$  をキシレン  $(5\,\mathrm{ml})$  中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン  $(324\,\mathrm{mg})$  を加え、23時間加熱還流した。反応混合物を

実施例122と同様の方法で処理し、表題の化合物を262mg、収率45%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 2. 44 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 66 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 27 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 38 (t, J=7. 3Hz, 1H), 7. 41 (d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 46 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 59 (d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 93 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 57 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):399 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例134(参考例)

# 4-ヒドロキシフェニル 4-ニトロフェニル ケトン

実施例22で得た4ートリーnーブチルチンー1ーメトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品の4ーニトロベンゾイルクロリド (557mg) をクロロホルム (5ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8mg) を入れ、23時間加熱還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (1.047g) をテトラヒドロフラン (4ml) に溶解させ、水 (5ml) と6N塩酸水溶液 (15ml) を加えて1晩加熱還流した。反応混合物を実施例123と同様の方法で処理し、表題の化合物を398mg、収率55%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO- $d_{6}$ , 500MHz) :  $\delta$ 6. 92 (d, J=8.6Hz, 2H), 7. 69 (d, J=8.5Hz, 2H), 7. 89 (d, J=8.5Hz, 2H), 8. 36 (d, J=8.5Hz, 2H), 10. 62

128

(s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):243 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例135

 $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル <math>\}$  (4-ニトロフェニル) メタノン (184)

アルゴン気流下、実施例134で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ニトロフェニル ケトン(370 m g)と4-ジメチルアミノピリジン(204 m g)をキシレン(5 m 1)中へ入れ室温中攪拌した。1 時間後4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン(340 m g)を加え、23 時間加熱還流した。反応混合物を実施例130と同様の方法で処理し、表題の化合物を238 m g、収率36%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  4. 03 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 69 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 29 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 44 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 7. 93 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 96 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 37 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 60 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):430 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例136(参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3, 4-メチレンジオキシフェニル ケトン

実施例22で得た4ートリーnーブチルチン-1ーメトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品のピペロニロイルクロリド (664mg) をクロロホルム (5ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム

(II) クロリド(8 mg)を入れ、1晩加熱還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣(1.030g)をテトラヒドロフラン(2 ml)に溶解させ、水(5 ml)と6 N塩酸水溶液(12 ml)を加えて10.5時間加熱還流した。反応混合物を実施例123と同様の方法で処理し、表題の化合物を212 mg、収率29%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO- $d_{6}$ , 500MHz):  $\delta$ 6. 15 (s, 2H), 6. 88 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 04 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 21 (d, J=1. 2Hz, 1H), 7. 24 (dd, J=1. 8, 7. 9Hz, 1H), 7. 62 (d, J=9. 2Hz, 2H), 10. 34 (s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):242(M<sup>+</sup>)

#### 実施例137

 $4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3, 4$  -メチレンジオキシフェニル) メタノン (185)

アルゴン気流下、実施例136で得た4-ヒドロキシフェニル 3,4-メチレンジオキシフェニル ケトン(202mg)と4-ジメチルアミノピリジン(112mg)をキシレン(2m1)中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(187mg)を加え、20時間加熱還流した。反応混合物を実施例124と同様の方法で処理し、表題の化合物を135mg、収率38%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  4. 04 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 09 (s, 2H), 6. 64 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 89 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 26 (d, J=8. 5H

PCT/JP96/03229 WO 97/17329

1 3 0

- z, 2H), 7. 38 (d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 41 (dd, J=
- 1. 8, 7. 9 Hz, 1 H), 7. 46 (s, 1 H), 7. 49 (s, 1 H),
- 7. 88 (d, J = 8. 5Hz, 2H), 8. 57 (d, J = 4. 9Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z):429 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例138(参考例)

## 3-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン(10ml)中、市販品のアニソール(1.081g) と市販品の3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(2.086g)と 市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(620mg) を加え、60℃にて1晩攪拌した。反応混合物を実施例120と同様の方法で処 理し、表題の化合物を719mg、収率26%で得た。

- $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 91 (s, 3H),
- 6. 99 (d, J = 9. 2 H z, 2 H), 7.  $60 \sim 7$ . 64 (m, 1 H),
- 7.  $80 \sim 7$ . 83 (m, 1H), 7. 82 (d, J = 8. 5 Hz, 2H),
- 7.  $93 \sim 7$ . 94 (m, 1H), 8. 01 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):280 (M<sup>+</sup>)

### 実施例139(参考例)

## 3-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例138で得た3-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン(657mg)をN、N-ジメチルホルムアミド<math>(35m1)に溶解し、 ナトリウムチオメトキシド(411ml)を加え、アルゴン気流下7時間加熱還 流した。反応混合物を実施例33と同様の方法で処理し、表題の化合物を454 mg、収率73%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 5. 85 (s, 1H), 6. 94 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 62 (t, J=7. 3Hz, 1H), 7. 78 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 83 (d, J=7. 3Hz, 1 H), 7. 93 (d, J=7. 3Hz, 1H), 8. 01 (s, 1H)

### 実施例140

(3-1) (3-1) (4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル メタノン (186)

アルゴン気流下、実施例139で得た3ートリフルオロメチルフェニル 4ーヒドロキシフェニル ケトン(432mg)と4ークロロー6,7ージメトキシキノリン(363mg)をジエチレングリコールジメチルエーテル(10ml)に溶解させ、160℃中11時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製の後、更にクロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を204mg、収率28%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1 $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  4. 03 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6, 69 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 30 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 47 (s, 2H), 7. 66 (t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 87 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 92 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 00 (d, J=7. 9Hz, 1H), 8. 08 (s, 1H), 8. 60 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):453 (M<sup>+</sup>)

## 実施例141(参考例)

## 4-シクロヘキシルカルボニル-1-メトキシベンゼン

市販品のニトロメタン(5 m 1)中、市販品のアニソール(0.5 m 1)と市販品のシクロペキサンカルボニルクロリド(0.63 m 1)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(288 m g)を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をクロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を517 m g、収率51%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ1. 21~1. 88 (m, 10H), 3. 19~3. 25 (m, 1H), 3. 87 (s, 3H), 6. 93 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 94 (d, J=9. 2Hz, 2H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 219 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例142(参考例)

### 4-シクロヘキシルカルボニル-1-ヒドロキシベンゼン

実施例141で得た4-シクロヘキシルカルボニルー1-メトキシベンゼン (517mg)をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml)に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (538mg)を加え、アルゴン気流下1時間加熱選流した。 反応混合物を水と酢酸エチルで分画後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を487mg、収率93%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 1. 23~1. 88 (m,

10H), 3. 19~3. 25 (m, 1H), 6. 06 (brs, 1H), 6. 89 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 90 (d, J=8. 6Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 204 (M<sup>+</sup>)

## 実施例143

4-シクロヘキシルカルボニルー1-[(6, 7-ジメトキシ-4-+ノリル)]オキシ] ベンゼン (187)

アルゴン気流下、実施例142で得た4-シクロヘキシルカルボニル-1-ヒドロキシベンゼン(273mg)と4-クロロー6,7-ジメトキシキノリン(100mg)をジエチレングリコールジメチルエーテル(0.2ml)に溶解させ、160℃中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトンで展開の後、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を58mg、収率33%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ1. 21~1. 93 (m, 10H), 3. 24~3. 29 (m, 1H), 4. 03 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 60 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 24 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 45 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 8. 05 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 55 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 392 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例144(参考例)

2-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン 市販品のニトロメタン(10m1)中、市販品のアニソール(1.081g)

と市販品の2-(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド(2.086g)と市販品のイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60 Cにて6 時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.402g、収率50%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ3. 88 (s, 3H), 6. 93 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 37~7. 39 (m, 1H), 7. 60~7. 63 (m, 2H), 7. 75 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 7 3~7. 78 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):280 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例145 (参考例)

# 2-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例144で得た2-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン(1.402g)をN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、 ナトリウムチオメトキシド(877mg)を加え、アルゴン気流下4時間加熱還 流した。反応混合物を実施例33と同様の方法で処理し、表題の化合物を

1. 050g、収率79%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ5. 88 (s, 1H), 6. 87 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 37~7. 38 (m, 1H), 7. 58~7. 63 (m, 2H), 7. 71 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 76~7. 78 (m, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):266(M<sup>+</sup>)

## 実施例146

<u>(2-トリフルオロメチルフェニル)</u>  $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キ)]$  (35)

アルゴン気流下、実施例145で得た2ートリフルオロメチルフェニル 4ーヒドロキシフェニル ケトン(959mg)と4ージメチルアミノピリジン(484mg)をキシレン(7m1)中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4ークロロー6,7ージメトキシキノリン(805mg)を加え、1晩加熱還流した。反応混合物を実施例130と同様の方法で処理し、表題の化合物を899mg、収率55%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ4. 01 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6, 67 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 22 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 42 (s, 1H), 7. 42~7. 44 (m, 1H), 7. 45 (s, 1H), 7. 62~7. 68 (m, 2H), 7. 80~7. 81 (m, 1H), 7. 87 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 58 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):453 (M<sup>+</sup>)

# 実施例147 (参考例)

# 4-n-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン(10m1)中、市販品のアニソール(1.081g)と市販品の4-(n-7+1)(ベンゾイルクロリド(1.967g)と市販品のイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60 Cにて6 時間攪拌した。反応混合物を実施例120 と同様の方法で処理し、表題の化合物を863mg、収率32%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 0. 95 (t, J=7. 3H

z, 3H), 1. 38 (tq, J=7. 3, 7. 3Hz, 2H), 1. 64 (quint, J=7. 3Hz, 2H), 2. 69 (t, J=7. 3Hz, 2H),
3. 89 (s, 3H), 6. 96 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 27 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 69 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 82 (d, J=9. 2Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):268 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例148(参考例)

## 4-n-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例147で得た4-n-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (863mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、ナトリウムチオメトキシド(563mg)を加え、アルゴン気流下7時間加熱還流した。 反応混合物を実施例33と同様の方法で処理し、表題の化合物を787mg、収率96%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1 $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 0. 95 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 38 (tq, J=7. 3, 7. 3Hz, 2H), 1. 64 (septet, J=7. 3Hz, 2H), 2. 69 (t, J=7. 9Hz, 2H), 6. 35 (s, 1H), 6. 92 (d, J=8. 5, 2H), 7. 28 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 69 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 77 (d, J=8. 5Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):254 (M<sup>+</sup>)

### 実施例149

 $(4-n-7 + \nu - \nu)$   $(4-n-7 + \nu - \nu)$   $(4-n-7 + \nu - \nu)$   $(4-n-7 + \nu)$  (

アルゴン気流下、実施例148で得た4-n-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン(727mg)と4-クロロー6,7-ジメトキシキノリン(639mg)をジエチレングリコールジメチルエーテル(10ml)に溶解させ、180℃中10時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を400mg、収率32%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ0. 95 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 38 (tq, J=7. 3, 7. 3Hz, 2H), 1. 62 ~1. 68 (m, 2H), 2. 71 (t, J=7. 3Hz, 2H), 4. 04 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 65 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 26 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 31 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 46 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 76 (d, J=7. 9Hz, 2H), 2, 2H), 7. 92 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 58 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):440 (M<sup>+</sup>-1)

1 3 8

## 実施例150(参考例)

# 3-フルオロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン(5 m l )中、市販品のアニソール(5 4 1 m g )と市販品の3-フルオロベンゾイルクロリド(7 9 3 m g )と市販品のスカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(4 9 m g )を加え、6 0 ℃にて3日間 攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を5 8 5 m g、収率5 1 %で得た。

質量分析値(FAB-MS, m/z):231(M<sup>+</sup>+1)

## 実施例151 (参考例)

## 4-ヒドロキシフェニル 3-フルオロフェニル ケトン

実施例150で得た3-フルオロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (580mg)をジクロロメタン (5ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロント リブロミドージクロロメタン溶液 (23ml)を加え、室温中3晩撹拌した。反 応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を402mg、収率74%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) : δ6. 91 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 44~7. 49 (m, 3H), 7. 57~7. 61 (m, 1H), 7. 68 (d, J=8. 5Hz, 2H), 10. 51 (brs, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z):217 (M++1)

#### 実施例152

アルゴン気流下、実施例151で得た4ーヒドロキシフェニル 3ーフルオロフェニル ケトン(373mg)と4ージメチルアミノピリジン(232mg)をキシレン(5m1)中へ入れ室温中攪拌した。3時間後4ークロロー6,7ージメトキシキノリン(386mg)を加え、21時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトンで展開の後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を484mg、収率70%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  4. 04 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 67 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 28 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 31~7. 33 (m, 1H), 7. 46 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 7. 48~7. 53 (m, 2H), 7. 59~7. 61 (m, 1H), 7. 93 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 59 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):403(M<sup>+</sup>)

#### 実施例153

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル\}$  $-N' - (2 - メトキシフェニル) ウレア (113)_$ 

をトルエン(10m1)に加熱溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート(<math>0.36m1)を加え、40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/メタノール(<math>100/1)、次いでクロロホルム/アセトン(5/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を112mg、収率75%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 90 (s, 3H), 3. 98 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 90 (t, J=7. 9Hz, 1H), 6. 96 (t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 03 (t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 23 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 55 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 57 (s, 1H), 8. 15 (d, J=7. 9Hz, 1H), 8. 25 (s, 1H), 8. 55 (s, 1H), 9. 44 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):446 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例154

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - + + '' - '' - (3 - メトキシフェニル) ウレア (114)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キナゾリン(100mg)をトルエン(10m1)に加熱溶解した後、3-メトキシフェニルイソシアナート(0.36m1)を加え、40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)、次いでクロロホルム/アセトン(5/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31mg、収率21%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO- $d_{6}$ , 500MHz) :  $\delta$ 3. 74 (s, 3H), 3. 98 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 56 (d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 96 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 15~7. 25 (m, 4H), 7. 38 (s, 1H), 7. 53~7. 60 (m, 3H), 8. 55 (s, 1H), 8. 76 (s, 1H), 8. 81 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 446 (M<sup>+</sup>)

### 実施例155

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル\}$ -N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (99)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン(81mg) をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート(0.29ml)を加え、40分間加熱還流した。析出した個体を濾取し、トルエンで洗浄し表題の化合物を60mg、収率49%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz) :  $\delta$ 3. 79 (s, 3H),

4. 06 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 48 (s, 1H),

6. 64 (s, 1H), 6. 91 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 20 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 27 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 32 (s, 1H), 7. 47 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 60 (s, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z):447 (M++1)

#### 実施例156

6, 7-ジメトキシー4-(4-Tミノフェノキシ)キナゾリン(100mg)をトルエン(10m1)に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルイソシアナー

ト(0.30ml)を加え、40分間加熱還流した。析出した個体を濾取し、トルエンで洗浄し表題の化合物を96mg、収率66%で得た。

1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ3. 98 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 7. 00~7. 04 (m, 1H), 7. 13~7. 17 (m, 1H), 7. 23~7. 27 (m, 3H), 7. 39 (s, 1H), 7. 54~7. 57 (m, 3H), 8. 10~8. 20 (m, 1H), 8. 55 (s, 1H), 8. 65 (s, 1H), 9. 26 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 434 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例157

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル\} - N' - n - ブチルウレア <math>(220)$ 

- 6, 7-ジメトキシー4-(4-rミノフェノキシ) キナゾリン (100 mg)をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、n-ブチルイソシアナート
- (0.29m1)を加え、40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/アセトン(5/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75mg、収率56%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) : δ0. 90 (t, J= 7. 3Hz, 3H), 1. 28~1. 46 (m, 4H), 3. 09 (q, J= 6. 7Hz, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 23 (brs, 1H), 7. 14 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 37 (s, 1H), 7. 47 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 8. 58 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):396 (M<sup>+</sup>)

# 実施例158

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - (4 - t e r t - ブチルフェニル) カルボキサミド <math>(213)$ 

1 H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 90MHz): δ1. 36 (s, 9H),
4. 05 (s, 3H), 4. 08 (s, 3H), 6. 48 (d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 1~8. 1 (m, 11H), 8. 49 (d, J=5. 3Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 456 (M<sup>+</sup>)

## 実施例159

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - + / リル) オキシ] フェニル\} - N$ -メチルー (4 - t -ブチルフェニル) カルボキサミド (156)

実施例158で得られた $N-\{4-[(6,7-i)]$ メトキシー4-iリル)オキシ]フェニル $\}-(4-i)$ ーでチルフェニル)カルボキサミド(100mg)をN,N-iメチルホルムアミド(3m1)に溶解した後、水素化ナトリウム(10mg)を加え、0Cにて1時間攪拌した後、ヨウ化メチル(31mg)を加えさらに3時間攪拌した。実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を48mg、収率46%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 1. 28 (s, 9H), 3. 54 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H),

144

6. 32 (d, J = 5. 3Hz, 1H), 7.  $0 \sim 7$ . 3 (m, 8H), 7. 42 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 8. 47 (d, J = 5. 3Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):470 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例160

N-(4-t-) チャンフェニル)  $-\{4-[(6,7-)$  メトキシー4ーキノリル) オキシ] フェニル} カルボキサミド (155)

4-(6, 7-ジメトキシー4-キノリル)オキシ安息香酸(54mg)と市販品の4-tert-ブチルアニリン(102mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解した後、1-エチル-3-(3′-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(106mg)を加え、室温にて6時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を29mg、収率35%で得た。

1 H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz): δ1. 34 (s, 9H),
4. 03 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 57 (d, J=5. 3Hz,
1 H), 7. 2~8. 1 (m, 11H), 8. 55 (d, J=5. 3Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 456 (M<sup>+</sup>)

## 実施例161(参考例)

2-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)-2-(4-ブロモフェニル) アセトニトリル

市販の4-プロモフェニルアセトニトリル(4. 3 g)をトルエン(1 0 m 1)に溶解し、0  $\mathbb{C}$ に温度を下げた後、水素化ナトリウム(1. 0 g)を加え5 0  $\mathbb{C}$  まで温度を上げ 1 時間攪拌した。次に6. 7-ジメトキシー4-クロロキノリン

(2.2g)を加え15時間攪拌後、水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル(2/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を850mg、収率22%で得た。

1 H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 90MHz): δ3. 66 (s, 3H),
3. 80 (s, 3H), 5. 40 (s, 1H), 6. 74 (s, 1H), 6. 9
~7. 4 (m, 6H), 8. 54 (d, J=4. 6Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 382 (M<sup>+</sup>), 384 (M<sup>+</sup>+2)

# 実施例162(参考例)

# 6, 7-ジメトキシー4-(4-ブロモフェニルメチル) キノリン

実施例161で得られた2-(6,7-ジメトキシー4-キノリル)-2-(4-ブロモフェニル)アセトニトリル(850mg)を60%硫酸水溶液(5ml)に溶解し1時間加熱還流後、氷とアンモニア水の入った容器に注いだ。塩酸で中和し、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を260mg、収率33%で得た。

- $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 3. 90 (s, 3H),
- 4. 02 (s, 3H), 4. 31 (s, 2H), 6.  $9 \sim 7$ . 5 (m, 7H),
- 8. 63 (d, J = 4. 4Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):357 (M<sup>+</sup>),359 (M<sup>+</sup>+2)

# 実施例163(参考例)

6, 7-ジメトキシー4-(4-トリーn-ブチルスタニオフェニルメチル) キノリン

146

アルゴン雰囲気下、実施例162で得られた6,7ージメトキシー4ー(4ープロモフェニルメチル)キノリン(250mg)をテトラヒドロフラン(4ml)に溶解しー78℃まで冷却した後、2.5Mのnーブチルリチウムへキサン溶液(0.3ml)を滴下し1時間攪拌した。次に、テトラヒドロフラン(1ml)に溶解した塩化トリーnーブチルスズを滴下し、-78℃で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル(3/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を85mg、収率22%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 0. 7~1. 6 (m, 27H), 3. 88 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 34 (s, 2H), 7. 0 ~7. 5 (m, 7H), 8. 63 (d, J=4. 6Hz, 1H)

# 実施例164

実施例162で得られた6、7ージメトキシー4ー(4ートリーnープチルスタニオフェニルメチル)キノリン(82mg)、市販の4ーtープチルベンゾイルクロリド(31mg)および触媒量のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドをクロロホルム(3m1)に溶解し、加熱還流下、15時間攪拌した。水を加え塩化メチレンで抽出し、有機相を飽和食塩水および飽和フッ化カリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル(2/1)で展開する薄層クロマトグラフィーにより精

製し、表題の化合物を6mg、収率10%で得た。

1 H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz): δ1. 36 (s, 9H),
3. 91 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 45 (s, 2H), 7. 0
~7. 9 (m, 11H), 8. 66 (d, J=4. 4Hz, 1H)
質量分析値 (FAB-MS, m/z): 440 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例165

N-(4-7)ルオロフェニル)  $-N'-\{4-[(6,7-3)]$  キノリル) オキシ] フェニル} チオウレア (203)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、4-フルオロフェニルチオイソシアネート(52mg)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32mg、収率21%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO- $d_{6}$ , 500MHz) :  $\delta$  3. 93 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 50 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 15~7. 25 (m, 4H), 7. 40 (S, 1H), 7. 47~7. 50 (m, 3H), 7. 59 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 50 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 80 (brs, 1H), 9. 84 (brs, 1H) 質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 450 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例166

実施例165で得られた $N-(4-フルオロフェニル)-N'-\{4-[(6,$ 

7ージメトキシー4ーキノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(33mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(31mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン(10ml)に溶解した。ここにTHF(1ml)に溶解したシアナミド(16mg)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を34mg、収率99%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 4. 03 (s, 3H),

- 4. 05 (s, 3H), 6. 50 (d, J = 5. 1Hz, 1H), 6. 8~
- 7. 6 (m, 10H), 8. 52 (d, J = 5. 3Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):457 (M<sup>+</sup>)

# 実施例167

N-(2-7)ルオロフェニル)  $-N'-\{4-[(6,7-3)]$  トキシー4-キノリル) オキシ] フェニル} チオウレア (205)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルチオイソシアネート(0.05ml)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を66mg、収率42%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1 $_{3}$ , 90MHz) :  $\delta$  4. 03 (s, 3H),

- 4. 05 (s, 3H), 6. 53 (d, J = 5. 3Hz, 1H), 7. 1~
- 8. 0 (m, 10H), 8. 53 (d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z):450 (M++1)

## 実施例168

1-(2-7)ルオロフェニル) -2-9アノ $-3-\{4-[(6,7-9)]$ トキシ-4-41リル) オキシ] フェニル} グアニジン (206)

実施例167で得られたN-(2-7)ルオロフェニル) $-N'-\{4-[(6,7-5)]$  インジャトキシー4-4 (10) オキシ (10) フェニル (10) がシクロヘキシルカルボジイミド (10) に溶解した。ここに10 (10) に溶解した。ここに10 (10) に溶解した。ここに10 (10) に溶解した。かずを留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を10 (100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を10 (100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマト

1 H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 90MHz): δ4. 04 (s, 3H),
4. 06 (s, 3H), 6. 53 (d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 1~
7. 6 (m, 10H), 8. 47 (d, J=5. 3Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 457 (M<sup>+</sup>)

# 実施例169

 $N-(2-x++シフェニル)-N'-\{4-[(6,7-ジx++シ-4-2)]$  キノリル) オキシ] フェニル} チオウレア (207)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-メトキシフェニルチオイソシアネート(0.05ml)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を78mg、収率50%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) : δ3. 86 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 52 (d, J=5. 3Hz, 1H), 6. 9~8. 1 (m, 10H), 8. 52 (d, J=5. 1Hz, 1H) 質量分析値 (FAB-MS, m/z): 462 (M<sup>+</sup>+1)

# 実施例170

 $N-(2-x+y)-N'-\{4-[(6,7-y+y+2)-4-+y+2)\}$  フェニルN+y+y+y+2 ナオウレア N+y+2 フェニルN+y+2 ナオウレア N+y+2 カラン

6、7-iメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(80mg)をトルエン(10m1)に加熱溶解した後、2-メチルフェニルチオイソシアネート(0.04m1)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31mg、収率26%で得た。

1 H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz): δ2. 38 (s, 3H),
4. 03 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 50 (d, J=5. 3Hz,
1 H), 7. 1~7. 8 (m, 10H), 8. 50 (d, J=5. 3Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 445 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例171

6, 7-iジメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(81mg)をトルエン(10m1)に加熱溶解した後、3-メチルフェニルチオイソシアネート(0.04m1)を加え、15分間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を66mg、収率55%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1 $_{3}$ , 90MHz) :  $\delta$  2. 40 (s, 3H),

4. 03 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 52 (d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 1~7. 8 (m, 10H), 8. 51 (d, J=5. 3Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 445 (M<sup>+</sup>)

## 実験例172

 $1-(2-メチルフェニル) -2-シアノ-3- {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} グアニジン (210)$ 

<sup>1</sup> H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) : δ2, 36 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 46 (d, J=5, 5Hz, 1H), 7. 30~7. 45 (m, 9H), 7. 50 (s, 1H), 8. 49 (d, J=4, 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):453 (M<sup>+</sup>)

#### 実験例173

1-(3-メチルフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6, 7-ジメトキシー4-キノリル) オキシ] フェニル) グアニジン (212)

実施例171で得られたN-(3-メチルフェニル $)-N'-\{4-[(6,7-$ ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル $\}$  チオウレア (18mg) 、

ジシクロヘキシルカルボジイミド(35mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン(6m1)に溶解した。ここにTHF(1m1)に溶解したシアナミド(23mg)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を19mg、収率95%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  2. 38 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 48 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 10~7. 45 (m, 9H), 7. 51 (s, 1H), 8. 48 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):453(M<sup>+</sup>)

#### 実施例174

4ーヒドロキシフェニル 3ートリフルオロオキシフェニル ケトン (参考例) 実施例22で得た4ートリーnープチルチンー1ーメトキシメチルフェノール (1.3g)と市販品の4ー(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル クロロベンゾイルクロリド(674mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(8mg)を入れ、1晩還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣(2.0g)をテトラヒドロフラン(4ml)に溶解させ、水(5ml)と6N塩酸水溶液(15ml)を加えて8時間還流した。反応混合物を水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を2.1g得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z):282 (M<sup>+</sup>)

# 実施例175

(4-h) フェニル)  $\{4-[(6,7-i)]$  オキシー4-キノリル)オキシ] フェニル $\}$  メタノン (284)

実施例117で得た4ーヒドロキシフェニル 3ートリフルオロオキシフェニル ケトン(581mg)と市販品の4ージメチルアミノピリジン(277mg)をキシレン(20ml)へ入れ、アルゴン気流下室温中撹拌した。1時間後4ークロロー6,7ージメトキシキノリン(460mg)を加え、24時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開した後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を470mg、収率49%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ4. 03 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 66 (d, J=4. 5Hz, 1H), 7. 28 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 35 (d, J=8. 7Hz, 2H), 7. 46 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 7. 89 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 92 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 59 (d, J=4. 5Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 469 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例176

# 4-メトキシフェニル 4-ヨードフェニル ケトン(参考例)

市販品のニトロメタン(10m1)中、市販品のアニソール(1.08g)と市販品の4-ョードベンゾイルクロリド(2.67g)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60%に

て1晩撹拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフフィーにより精製し、表題の化合物を722mg、収率21%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z):338 (M<sup>+</sup>)

## 実施例177

# 4-ヒドロキシフェニル 4-ヨードフェニル ケトン (参考例)

実施例119で得た4ーメトキシフェニル 4ーヨードフェニル ケトン (722mg)をジクロロメタン (20ml)に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミドージクロロメタン溶液 (9ml)を加え、室温中攪拌した。1晩後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフフィーにより精製し、表題の化合物を380mg、収率55%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 6. 89 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 44 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 65 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 92 (d, J=8. 5Hz, 2H), 10. 47 (s, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z):325 (M++1)

#### 実施例178

 $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル <math>\{4-3-1\}$  (4-3-4) メタノン (285)

アルゴン気流下、実施例120で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ヨードフ

ェニル ケトン (380mg) と4ージメチルアミノピリジン (158mg) をキシレン (11ml) 中へ入れ室温中撹拌した。2時間後4ークロロー6,7ージメトキシキノリン (262mg) を加え、1晩加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開した後、クロロホルム/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を459mg、収率77%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  4. 03 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 66 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 6Hz, 2H), 7. 46 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 7. 54 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 88 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 90 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 58 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):511 (M<sup>+</sup>)

## 実施例179

# 4-メトキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (参考例)

市販品のニトロメタン(10ml)中、市販品のアニソール(1.08g)と市販品の4ープロモベンゾイルクロリド(2.20g)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60℃にて1晩撹拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフフィーにより精製し、表題の化

合物を1.65g、収率57%で得た。

1 H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ3. 89 (s, 3H), 6.
97 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 62 (d, J=1. 8Hz, 2H),
7. 62 (d, J=1. 8Hz, 2H), 7. 80 (d, J=9. 2Hz, 2H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 290 (M<sup>+</sup>), 292 (M<sup>+</sup>+2)

## 実施例180

# 4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (参考例)

実施例122で得た4-メトキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (1.65g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミドージクロロメタン溶液(23ml)を加え、室温中攪拌した。1晩後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフフィーにより精製し、表題の化合物を1.34g、収率85%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 6. 90 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 61 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 66 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 74 (d, J=8. 5Hz, 2H), 10. 46 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):276 (M<sup>+</sup>),278 (M<sup>+</sup>+2)

#### 実施例181

 $4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ブ$ ロモフェニル) メタノン (286)

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフ

ェニル ケトン (1.182g) と4ージメチルアミノピリジン (573mg) をキシレン (37ml) 中へ入れ室温中撹拌した。30分後4ークロロー6,7ージメトキシキノリン (954mg) を加え、1 晩加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.574g、収率79%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$ 4. 05 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 66 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 27 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 46 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 7. 65 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 70 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 90 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 58 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):463 (M<sup>+</sup>),465 (M<sup>+</sup>+2)

## 実施例182

 $4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} [4-(N-メチルピペラジノ) フェニル] メタノン <math>(287)$ 

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン(232mg)をトルエン(5ml)中へ入れ、更に市販品のNーメチルピペラジン(61mg)、ナトリウム t-ブトキシド(67mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(7mg)を加えた後、100℃中17時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減

圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/メタノール(10/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を53mg、収率22%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl  $_{3}$ , 500MHz) :  $\delta$  2. 37 (s, 3H), 2. 58 (t, J=5.5Hz, 4H), 3. 41 (t, J=5.5Hz, 4H), 4. 04 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 63 (d, J=4.9Hz, 1H), 6. 92 (d, J=9.2Hz, 2H), 7. 25 (d, J=8.5Hz, 2H), 7. 45 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 81 (d, J=8.5Hz, 2H), 7. 87 (d, J=8.6Hz, 2H), 8. 56 (d, J=4.9Hz, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例183

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフ

ェニル ケトン (232mg) をトルエン (5ml) 中へ入れ、更に市販品のモルホリン (52mg)、ナトリウム tーブトキシド (67mg)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (7mg) を加えた後、100℃中1晩撹拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32mg、収率14%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 34 (t, J=4. 9H

z, 4H), 3. 88 (t, J=4. 9Hz, 4H), 4. 04 (s, 3H),
4. 07 (s, 3H), 6. 64 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 92 (d,
J=9. 2Hz, 2H), 7. 26 (d, J=7. 3Hz, 2H), 7. 83
(d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 87 (d, J=8. 5Hz, 2H),
8. 56 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 51 (s,
1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):470(M<sup>+</sup>)

#### 実施例184

 $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル\} [4-ピ$  ロリジノフェニル] メタノン (289)

アルゴン気流下、実施例123で得た4ーヒドロキシフェニル 4ーブロモフェニル ケトン(232mg)をトルエン(5ml)中へ入れ、更に市販品のピロリジン(43mg)、ナトリウム t-ブトキシド(67mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(7mg)を加えた後、100℃中1晩撹拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を45mg、収率20%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl  $_{3}$ , 500MHz): δ2. 05~2. 08 (m, 4 H), 3. 38~3. 41 (m, 4H), 4. 04 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 57 (d, J=9. 2Hz, 2H), 6. 62 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 24 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 45 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 82 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 84 (d, J=9. 2Hz, 2Hz), 7. 84 (d, J=9. 2Hz), 7. 84 (d

J=8.5Hz,2H),8.55(d,J=4.9Hz,1H) 質量分析値(FD-MS,m/z):454(M<sup>+</sup>)

## 実施例185

 $\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル\} [4-ピ$ ペリジノフェニル] メタノン (290)

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン(232mg)をトルエン(5ml)中へ入れ、更に市販品のピペリジン(51mg)、ナトリウム tーブトキシド(67mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(7mg)を加えた後、100℃中1晩撹拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75mg、収率32%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ1. 68 (brs, 6H),
3. 38~3. 39 (m, 4H), 4. 04 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H),
6. 63 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 89 (d, J=8. 6Hz,
2H), 7. 25 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 45 (s, 1H),
7. 52 (s, 1H), 7. 80 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 86 (d,
J=8. 6Hz, 2H), 8. 56 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 468 (M<sup>+</sup>)

## 実施例186

 $N-(2-メトキシ-4-ビフェニル) -N' - {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア <math>(222)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に懸濁し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(52mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-メトキシー4ービフェニルアミン(103mg)を加え、13分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を89mg、収率98%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ3. 67 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 44 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 86 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 10 (d, J=8. 6H z, 2H), 7. 21~7. 37 (m, 4H), 7. 43 (s, 1H), 7. 53~7. 59 (m, 5H), 7. 79 (s, 1H), 8. 41 (s, 1H), 8. 48 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 53 (d, J=2. 4Hz,

質量分析値(FD-MS, m/z):521(M<sup>+</sup>)

#### 実施例187

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(54mg)を トルエン(5ml)に懸濁し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフ オスゲン(53mg)を加え、8分間加熱還流した。反応液に2, 6-ジイソプロピルアニリン(<math>0.05m1)を加え、15分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(<math>10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を69mg、収率76%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl  $_{3}$ , 500MHz): δ1. 26 (m, 12H), 3. 39 (m, 2H), 4. 03 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 09 (brs, 1H), 6. 28 (brs, 1H), 6. 42 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 08 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 26 (m, 1H), 7. 29~7. 40 (m, 5H), 7. 53 (s, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):499 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例188

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(104mg) をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-クロロー4-ニトロフェニルイソシアネート(150mg)を加え、10分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を172mg、収率100%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$  3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 24 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7.

62 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.84 (brs, 1H), 9.85 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):494 (M<sup>+</sup>), 496 (M<sup>+</sup>+2)

## 実施例189

WO 97/17329

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(58mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、3-クロロー2-メトキシフェニルイソシアネート(0.1ml)を加え、22分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75mg、収率80%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1 $_{3}$ , 500MHz): δ3. 73 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 01~7. 06 (m, 2H), 7. 15 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 43 (s, 1H), 7. 52 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 57 (s, 1H), 7. 81 (s, 1H), 8. 16~8. 19 (m, 2H), 8. 50 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):479 (M<sup>+</sup>), 481 (M<sup>+</sup>+2)

## 実施例190

6, 7 - ジメトキシー4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) を

トルエン(5 m 1)に加熱溶解した後、2 ークロロー6 ーメチルフェニルイソシアネート(0.1 m 1)を加え、17分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を61 m g、収率74%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) : δ2. 28 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 6. 43 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 18 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 20~7. 36 (m, 3H), 7. 38 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 59 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 98 (s, 1H), 8. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 03 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):463 (M<sup>+</sup>),465 (M<sup>+</sup>+2)

## 実施例191

6, 7-iジメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、 $3-\rho$ ロロー6-メトキシフェニルイソシアネート(111mg)を加え、29分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を84mg、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$ 3. 60 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 69 (d, J=8. 5Hz, 1H), 6. 90 (m, 1H), 7. 11 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 42 (s, 1H), 7. 53 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7. 82 (s, 1H),

8. 32 (m, 1 H), 8.  $48 \text{ (d, } J=5.\ 5\text{ Hz, } 1\text{ H)}$ , 8. 52 (s, 1 H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 479 (M<sup>+</sup>), 481 (M<sup>+</sup>+2)

#### 実施例192

WO 97/17329

N-(4-2-3-1)-N'-44-[(6,7-3)]キシー4ーキノリル) オキシ] フェニル} ウレア (228)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(52mg) をトルエン(5ml) に加熱溶解した後、4-クロロー3-ニトロフェニルイソシアネート(224mg) を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を125mg、収率75%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 93 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 21 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 60 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 65 (s, 1H), 7. 67 (s, 1H), 8. 31 (s, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 9. 01 (s, 1H), 9. 27 (s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 463 ( $M^+$ ), 465 ( $M^++2$ )

## 実施例193

 $N-(2, 4-ジクロロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシー4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (229)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、2, 4-ジクロロフェニルイソシアネー

#### 実施例194

 $N-(2, 6-ジクロロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシー4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア <math>(230)$ 

6, 7 - ジメトキシー4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) を

質量分析値 (FD-MS, m/z):483 (M<sup>+</sup>)

# 実施例195

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - [1 - (1 - ナフチル) エチル] ウレア (231)$ 

6、7-iジメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(54mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、1-(1-t)ナフチル)エチルイソシアネート(0.05m1)を加え、100分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を65mg、収率72%で得た。

1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ1. 55 (d, J=6. 7Hz, 3H), 3. 93 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 4. 62 (m, 1H), 6. 39 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 79 (s, 1H), 7. 11 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 36 (s, 1H), 7. 49~7. 58 (m, 7H), 7. 83 (m, 1H), 7. 94 (m, 1H), 8. 17 (m, 1H), 8. 42 (d, J=5. 5Hz, 1H), 8. 52 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 493 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例196

N-(2-n-)チルフェニル) $-N'-\{4-[(6,7-)$ ジメトキシ-4-キノリル)オキシ] フェニル $\}$  ウレア (232)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(119mg)をトルエン(12m1)に懸濁し、トリエチルアミン(2.4m1)を加えた後、トリフォスゲン(133mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-n-プチルフェニルアミン(0.13ml)を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査

をクロロホルム/アセトン(4/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を $130 \,\mathrm{mg}$ 、収率69%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz):  $\delta$ 0. 92 (t, J=7.5Hz, 3H), 1. 32~1. 40 (m, 2H), 1. 50~1. 57 (m, 2H), 2. 59 (t, J=8. 9Hz, 2H), 3. 93 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 98~7. 02 (m, 1H), 7. 12~7. 17 (m, 2H), 7. 19 (d, J=8. 9Hz, 2H), 7. 51 (s, 1H), 7. 58 (s, 1H), 7. 59 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 71~7. 75 (m, 1H), 7. 89 (s, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 9. 11 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 471 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例197

N-(3-x++)カルボニルフェニル)  $-N'-\{4-[(6,7-)]$  + 2+2+1 + 2

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(131mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(2ml)を加えた後、トリフォスゲン(213mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に3-アミノ安息香酸エチルエステル(0.1ml)を加え、7分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を214mg、収率100%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl  $_{3}$ , 500MHz) :  $\delta$ 1. 36 (t, J=7. 3Hz, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 36 (q, J

= 7. 3 Hz, 2 H), 6. 45 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7. 13 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.  $38 \sim 7$ . 45 (m, 4 H), 7. 48 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7. 56 (s, 1 H), 7. 75 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7. 80 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7. 90 (s, 1 H), 8. 48 (d, J = 4.9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):487 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例198

 $N-(2, 3-ジクロロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシー4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (234)$ 

6, 7-iメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、2, 3-iジクロロフェニルイソシアネート(0.05m1)を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を84mg、収率100%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$  4. 00 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 11~7. 17 (m, 4H), 7. 41 (s, 1H), 7. 53 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 57 (s, 1H), 7. 91 (s, 1H), 8. 22 (d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 48 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 12 (s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):483(M<sup>+</sup>)

#### 実施例199

 $N-(2, 4-ジクロロフェニル) - N' - \{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (235)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(58mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2, 4-ジクロロフェニルイソシアネート(93mg)を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を69mg、収率73%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 4. 04 (s, 3H),

4. 06 (s, 3H), 6. 47 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 98 (d

d, J = 2. 4, 8. 5 H z, 1 H), 7. 1 9 (d, J = 8. 5 H z, 2 H),

7. 25 (s, 1H), 7. 29 (s, 1H), 7. 39 (s, 1H),

7. 43 (s, 1H), 7. 52 (d, J = 8. 5Hz, 2H), 7. 56 (s,

1 H), 8. 40 (d, J = 2. 4 Hz, 1 H), 8. 50 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):483 (M<sup>+</sup>)

# 実施例200

 $N-(3, 4-ジクロロフェニル) -N' - \{4-[(6, 7-ジメトキシー4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (236)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、3, 4-ジクロロフェニルイソシアネート(102mg)を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を71mg、収率84%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H),

- 3. 95 (s, 3H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 14~
- 7. 24 (m, 2H), 7. 34 (m, 1H), 7. 38 (s, 1H),
- 7.  $50 \sim 7$ . 52 (m, 2 H), 7. 59 (d, J=9. 2 Hz, 2 H),
- 7. 88 (s, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 92 (s, 1H), 9. 00 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):483 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例201

 $N-(3, 5-ジクロロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシー4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (237)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(53mg) をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、3, 5-ジクロロフェニルイソシアネート(76mg)を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を75mg、収率87%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 93 (s, 3H),

- 3. 94 (s, 3H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 15 (s, 1H), 7. 20 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H),
- 7. 51 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H),
- 7. 59 (d, J = 9. 2 H z, 2 H), 8. 46 (d, J = 4. 9 H z, 1 H)
- , 9. 00 (brs, 1H), 9. 07 (brs, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):483(M<sup>+</sup>)

## 実施例202

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(123mg)をトルエン(12ml)に加熱溶解した後、4-クロロー2-ニトロフェニルイソシアネート(172mg)を加え、14分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を174mg、収率85%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz):  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 23 (d, J=7. 3Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 62 (d, J=7. 3Hz, 2H), 7. 79 (d, J=9. 2Hz, 1H), 8. 14 (s, 1H), 8. 35 (d, J=9. 2Hz, 1H), 8. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 62 (s, 1H), 10. 0 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 494 (M<sup>+</sup>), 496 (M<sup>+</sup>+2)

#### 実施例203

N-(2-r = 1)-4-0 ロロフェニル)  $-N'-\{4-[(6, 7-i)] + 2-4-1$  サンー4ーキノリル) オキシ] フェニル} ウレア (239)

 ルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を33mg、収率22 %で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 5. 09 (brs, 2H), 6. 43 (d, J=4. 9 Hz, 1H), 6. 57 (m, 1H), 6. 78 (d, J=2. 4Hz, 1H), 7. 17 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 34 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 57 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 77 (s, 1H), 8. 45 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 89 (s, 1H)

# 実施例204

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(75mg)をトルエン(7ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1.4ml)を加えた後、トリフォスゲン(201mg)を加え、1分間加熱還流した。反応液に2ーピリジンカルボキサミド(102mg)を加え、3時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を86mg、収率77%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ4. 06 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 20 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 43 (m, 1H), 7. 57 (s, 1H), 7. 59 (m, 1H), 7. 71 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 97 (m, 1H), 8. 28 (d, J=7. 9Hz, 1H), 8. 50 (brs, 1H), 8. 68 (d, J=4. 9Hz, 1H), 10. 1 (brs, 1H), 10. 7 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):444 (M<sup>+</sup>)

## 実施例205

N-(3-2)00-4, 6-33/トキシフェニル)  $-N'-\{4-[(6,7)$ 0-3/トキシー4ーキノリル) オキシ] フェニル} ウレア (241)

6、7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(54mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、<math>3-クロロ-4、6-ジメトキシフェニルイソシアネート(76mg)を加え、<math>18分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を93mg、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 76 (s, 3H),

- 3. 87 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H),
- 6. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 49 (s, 1H), 7. 13 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 20 (s, 1H), 7. 42 (s, 1H),
- 7. 50 (d, J = 8. 5 H z, 2 H), 7. 57 (s, 1 H), 7. 59 (s,
- 1 H), 8. 12 (s, 1 H), 8. 48 (d, J=5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):509 (M<sup>+</sup>), 511 (M<sup>+</sup>+2)

## 実施例206

6, 7 - ジメトキシー4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (55 mg) を

質量分析値(FD-MS, m/z):463(M<sup>+</sup>),465(M<sup>+</sup>+2)

# 実施例207

6, 7-iメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、2-クロロー3-メチルフェニルイソシアネート(0.2m1)を加え、12分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30mg、収率37%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  2. 28 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 6. 41 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 09~7. 15 (m, 4H), 7. 37 (s, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 42 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 7. 61 (s, 1H), 7. 72 (s, 1H), 8. 44 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):463 (M<sup>+</sup>),465 (M<sup>+</sup>+2)

## 実施例208

8. 73 (s. 1H)

 $N-(3-r \in J-4-D = D = D = L = L)$  - N' -  $\{4-[(6, 7-i \neq k)]$  +シ-4-+ノリル) オキシ] フェニル ウレア (244)

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 5. 30 (brs, 1H), 6. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 64 (m, 1H), 7. 02 (m, 1H), 7. 06 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 20 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 57 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 47 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 56 (s, 1H),

質量分析値 (FD-MS, m/z):465 (M++1)

177

## 実施例209

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(54mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に3ーメトキシプロピルアミン(0.05ml)を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を51mg、収率72%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 1. 82 (m, 2H),

3. 31 (s, 3H), 3. 39 (m, 2H), 3. 50 (t, J = 4. 5Hz,

1H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 10 (d, J=8. 7H)

- 2H), 4. 03 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 5. 65 (brs,
- z, 2H), 7. 41~7. 55 (m, 4H), 7. 55 (s, 1H),
- 8. 46 (d, J = 5. 5 H z, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):411 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例210

 $N-(2-メトキシエチル) -N' - \{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キ ノリル) オキシ] フェニル} ウレア(246)$ 

6, 7-iジメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1m1)を加えた後、トリフォスゲン(54mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に<math>3-メトキシ

エチルアミン(0.05ml)を加え、8分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を63mg、収率91%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$ 3. 36 (s, 3H), 3. 36~3. 53 (m, 4H), 4. 03 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 5. 81 (brs, 1H), 6. 43 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 87 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 40 (s, 1H), 7. 45 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 7. 92 (s, 1H), 8. 45 (d, J=4. 9Hz, 1H)

# 実施例211

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - (2 - ピリジルメチル) ウレア <math>(247)$ 

質量分析値 (FAB-MS, m/z):398 (M++1)

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(54mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に2ーピリジルメチルアミン(0.05ml)を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を76mg、収率100%で得た。

 $<sup>^{1}</sup>$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 4. 00 (s, 3H),

4. 01 (s, 3H), 4. 58 (d, J=5. 5Hz, 2H), 6. 39 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 66 (m, 1H), 7. 05 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 18 (m, 1H), 7. 34 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 45 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 54 (s, 1H), 7. 66 (m, 1H), 8. 40 (brs, 1H), 8. 43 (d, J=5. 5Hz, 1H), 8. 47 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 430 (M<sup>+</sup>)

### 実施例212

WO 97/17329

質量分析値 (FD-MS, m/z):485 (M<sup>+</sup>)

180

#### 実施例213

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ-4 - + / リル) オキシ] フェニル\} - N' - (3 - ピリジルメチル) ウレア <math>(249)$ 

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(56mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に3ーピリジルメチルアミン(0.05ml)を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を71mg、収率93%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 93 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 4. 34 (d, J=5. 5Hz, 2H), 6. 40 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 72 (t, J=6. 1Hz, 1H), 7. 12 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 35 (m, 1H), 7. 37 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 7. 53 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 72 (d, J=7. 9Hz, 1H), 8. 43~8. 46 (m, 2H), 8. 53 (s, 1H), 8. 73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):430 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例214

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - (4 - ピリジルメチル) ウレア <math>(250)$ 

6, 7-iジメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(52mg)を トルエン(5m1)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1m1)を加えた後、ト リフォスゲン(5 3 m g)を加え、2分間加熱還流した。反応液に4 ーピリジルメチルアミン(0.05 m l)を加え、1 2分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(1 0/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を40 m g、収率54%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz):  $\delta$  4. 01 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 43 (d, J=5.5Hz, 2H), 5. 97 (m, 1H), 6. 40 (d, J=5.5Hz, 1H), 7. 08 (d, J=9.2Hz, 2H), 7. 20 (d, J=5.5Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 42 (d, J=8.6Hz, 2H), 7. 54 (s, 1H), 7. 81 (s, 1H), 8. 42 (d, J=5.5Hz, 1H), 8. 49 (d, J=6.1Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):430 (M<sup>+</sup>)

### 実施例215

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - [(4 - ジメチルアミノフェニル) メチル] ウレア (251)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1m1)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に(4-ジメチルアミノフェニル)メチルアミン(104mg)を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーにより精製し、表題の化合物を $12\,\mathrm{mg}$ 、収率15%で得た。  $^1\,\mathrm{H-NMR}$  (DMSO-d  $_6$ ,  $500\,\mathrm{MHz}$ ) :  $\delta2$ . 87 (s,  $6\,\mathrm{H}$ ), 3. 93 (s,  $3\,\mathrm{H}$ ), 3. 94 (s,  $3\,\mathrm{H}$ ), 4. 18 (d, J=5.  $5\,\mathrm{Hz}$ ,  $2\,\mathrm{H}$ ), 6.  $40\sim6$ . 43 (m,  $2\,\mathrm{H}$ ), 6. 70 (d, J=9.  $2\,\mathrm{Hz}$ ,  $2\,\mathrm{H}$ ), 7. 13 (d, J=8.  $6\,\mathrm{Hz}$ ,  $2\,\mathrm{H}$ ), 7. 14 (d, J=8.  $6\,\mathrm{Hz}$ ,  $2\,\mathrm{H}$ ), 7. 37 (s,  $1\,\mathrm{H}$ ), 7. 51 (s,  $1\,\mathrm{H}$ ), 7. 52 (d, J=9.  $2\,\mathrm{Hz}$ ,  $2\,\mathrm{Hz}$ 

質量分析値(FD-MS, m/z):472(M<sup>+</sup>)

### 実施例216

 $N - \{4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル\} - N' - (3, 5 - ジニトロフェニル) ウレア (252)$ 

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(54mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、3, <math>5-ジニトロフェニルイソシアネート(81mg)を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を<math>53mg、収率57%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$  3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 24 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 64 (d, J=8. 5Hz, 2H), 8. 42 (s, 1H), 8. 47 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 77 (s, 1H), 8. 77 (s, 1H), 9. 2 1 (s, 1H), 9. 73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):506 (M++1)

### 実施例217

 $N-(シクロヘキシル)-N'-\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} ウレア(253)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(200mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、シクロヘキシルイソシアネート(340mg)を加え、80~90℃で30分間加熱撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/

1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を210mg、収率74%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl $_{3}$ , 500MHz): δ1. 11~1. 22 (m, 2 H), 1. 34~1. 46 (m, 2H), 1. 56~1. 66 (m, 2H), 1. 68~1. 78 (m, 2H), 1. 96~2. 05 (m, 2H), 3. 64 ~3. 73 (m, 1H), 4. 05 (s, 6H), 4. 58 (d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 36 (s, 1H), 6. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 13 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 42 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 42 (s, 1H), 7. 56 (s, 1H), 8. 48 (d, J=4. 9Hz, 1H), z, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):421 (M<sup>+</sup>)

## 実施例218

 $N-(3, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (254)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(<math>50mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1m1)を加えた後、ト

リフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3,4ージフルオロアニリン(66mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を63mg、収率83%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 4. 03 (s, 3H),

- 4. 06 (s, 3H), 6. 45 (d, J = 5. 5Hz, 1H), 6. 96~
- 7. 02 (m, 1H), 7. 02 $\sim$ 7. 10 (m, 1H), 7. 11 (d, J=
- 8. 5 Hz, 2 H),  $7.41 \sim 7.45$  (m, 2 H), 7.48 (d, J =
- 8. 6 Hz, 2 H), 7. 58 (s, 1 H), 7. 72 (s, 1 H), 7. 74 (s, 1 H), 8. 44 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):451 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例219

N-(2, 4, 5-h) フェニル)  $-N'-\{4-[(6, 7-ジメ + + y - 4 - + 1)]$  フェニル} ウレア (255)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 4, 5-トリフルオロアニリン(75mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を58mg、収率73%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 24 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 40 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 59 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 62~7. 70 (m, 1H), 8. 17~8. 25 (m, 1H), 8. 48 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 76 (s, 1H), 9. 23 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 469 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例220

N-(2, 4, 6-h) フェニル)  $-N'-\{4-[(6, 7-i)]$  トキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (256)

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 4, 6ートリフルオロアニリン(75mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を37mg、収率47%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$  3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 43 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 20 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 29 (t, J=8. 6Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 58 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 07 (s, 1H), 8. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 14 (s, 1H)

186

質量分析値(FD-MS, m/z):469(M<sup>+</sup>)

### 実施例221

N-(2, 3, 4-h)フルオロフェニル)  $-N'-\{4-[(6, 7-i)]$  トキシー4ーキノリル) オキシ] フェニル} ウレア (257)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 3, 4-トリフルオロアニリン(75mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18mg、収率23%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 23 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 25~7. 33 (m, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 59 (d, J=8. 6Hz, 2H),

- 7.  $85 \sim 7$ . 92 (m, 1H), 8. 47 (d, J = 5. 5Hz, 1H),
- 8. 73 (s, 1H), 9. 21 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):469 (M<sup>+</sup>)

## 実施例222

 $N-(2, 5-ジメトキシフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア <math>(258)$ 

6, 7 - ジメトキシー4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (56 mg) を

トルエン(5m1)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1m1)を加えた後、トリフォスゲン(66mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2,5ージメトキシアニリン(102mg)を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を81mg、収率90%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ3. 68 (s, 3H),
3. 78 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H),
6. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 53 (dd, J=3. 1, 8. 5 Hz, 1H), 6. 76 (d, J=9. 2Hz, 1H), 7. 13 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 43 (s, 1H), 7. 52 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 7. 57 (s, 1H), 7. 78 (s, 1H),
7. 91 (d, J=3. 1Hz, 1H), 8. 49 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 475 (M<sup>+</sup>)

### 実施例223

N-(3, 5-3y++2) N-(3, 5-3y+2) N-

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1m1)を加えた後、トリフォスゲン(101mg)を加え、4分間加熱還流した。反応液に3, 5-ジメトキシアニリン(62mg)を加え、13分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホ

ルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を $85\,\mathrm{mg}$ 、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 73 (s, 6H),

- 4. 00 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 6. 18 (s, 1H),
- 6. 42 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 60 (s, 1H), 6. 60 (s,
- $1 \, H)$ , 7.  $0 \, 9$  (d, J = 8.  $6 \, Hz$ ,  $2 \, H$ ), 7.  $4 \, 0$  (s,  $1 \, H$ ),
- 7. 45 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 56 (s, 1H), 7. 68 (s,
- 1 H), 7. 85 (s, 1 H), 8. 45 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):475 (M<sup>+</sup>)

### 実施例224

 $N-(2, 3-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (260)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 3-ジフルオロアニリン(51ml)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を60mg、収率79%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 45 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 02~ 7. 08 (m, 1H), 7. 11~7. 19 (m, 1H), 7. 23 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 59 (d, J=9.  $2 \, \text{Hz}$ ,  $2 \, \text{H}$ ),  $7. 94 \sim 7. 99$  (m,  $1 \, \text{H}$ ), 8. 47 (d, J=4.  $9 \, \text{Hz}$ ,  $1 \, \text{H}$ ), 8. 78 (s,  $1 \, \text{H}$ ), 9. 25 (s,  $1 \, \text{H}$ ) 質量分析値 (FD-MS, m / z) : 451 ( $M^+$ )

### 実施例225

 $N-(3, 5-ジフルオロフェニル) -N' - \{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル ウレア <math>(261)$ 

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3, 5ージフルオロアニリン(66mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を49mg、収率64%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ3. 94 (s, 3H),
3. 95 (s, 3H), 6. 45 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 75~
6. 83 (m, 1H), 7. 16~7. 26 (m, 4H), 7. 39 (s, 1H),
7. 52 (s, 1H), 7. 59 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 47 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 99 (s, 1H), 9. 12 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例226

N-(2, 3, 6-h) フェニル)  $-N'-\{4-[(6, 7-ジメ)]$  トキシー4ーキノリル) オキシ] フェニル} ウレア (262)

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 3, 6ートリフルオロアニリン(53ml)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30mg、収率38%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) : δ3. 93 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 6. 44 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 15~7. 25 (m, 3H), 7. 33~7. 44 (m, 2H), 7. 52 (s, 1H), 7. 59 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 41 (s, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 9. 18 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):469 (M<sup>+</sup>)

# 実施例227

 $N-(2, 6-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (263)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ) キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2, 6-ジフルオロフェニルイソシアネート(104mg)を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を57mg、収率74%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz):  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 44 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 13~7. 25 (m, 4H), 7. 28~7. 38 (m, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 59 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 15 (s, 1H), 8. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 09 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M<sup>+</sup>)

### 実施例228

 $N-[2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -N' - <math>\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル ウレア (264)$ 

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1m1)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(79m1)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30mg、収率32%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 45 (d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 24 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 40 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 60~7. 66 (m, 3H), 7. 95 (d, J=7. 9Hz, 1H), 8. 38 (s, 1H), 8. 46~8. 52 (m, 2H), 9. 70 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z):551 (M<sup>+</sup>)

### 実施例229

6、7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(72mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2、4ージメトキシアニリン(60mg)を加え、11分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を44mg、収率53%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 74 (s, 3H),

- 3. 80 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H),
- 6.  $44 \sim 6$ . 51 (m, 3H), 7. 06 (s, 1H), 7. 12 (d, J=
- 9. 2 Hz, 2 H), 7. 4 3 (s, 1 H), 7.  $4 \text{ 9} \sim 7$ . 5 1 (m, 3 H),
- 7. 57 (s, 1H), 7. 86 (d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 48 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):475 (M<sup>+</sup>)

### 実施例230

6、7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2-クロロフェニルイソシアネート(0.05ml)を加え、30分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/ア

セトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を $64 \,\mathrm{mg}$ 、収率81%で得た。

# 実施例231

N-(3-2)000 N'-(4-[(6,7-3)] N'-(4-[(6,7-3)

6, 7-iメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解した後、 $2-\rho$ ロロフェニルイソシアネート(0.05m1)を加え、30分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率93%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ3. 98 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 6. 41 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 99 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 09 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 16 (dd, J=7. 9Hz, 7. 9Hz, 1H), 7. 23 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 42~7. 44 (m, 3H), 7. 56 (s, 1H), 8. 13 (s, 1H), 8. 14 (s, 1H), 8. 44 (d, WO 97/17329 PCT/JP

194

J = 5.5 Hz, 1H

質量分析値(FD-MS, m/z):449(M<sup>+</sup>),451(M<sup>+</sup>+2)

### 実施例232

 $N-(2, 3-ジメトキシフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア <math>(268)$ 

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(74mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 3ージメトキシアニリン(0.05ml)を加え、11分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を83mg、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 72 (s, 3H),

- 3.84(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.05(s, 3H),
- 6. 46 (d, J = 5. 5 H z, 1 H), 6. 62 (d, J = 7. 9 H z, 1 H)
- , 7. 05 (dd, J = 8.5, 8. 5 Hz, 1 H), 7. 13 (d, J =
- 9. 2 Hz, 2 H), 7. 4 3 (s, 1 H), 7. 5 4 (d, J = 8. 6 Hz,
- 2H), 7. 58 (s, 1H), 7. 85 (d, J=8. 6Hz, 1H),
- 7. 88 (s, 1H), 8. 27 (s, 1H), 8. 50 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):475 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例233

N-(4-E) (1) N'-(4-E) (1) N'-(4-E) (2) N'-(4-E) (3) N'-(4-E) (4) N'-(4-E) (4) N'-(4-E) (4) N'-(4-E) (5) N'-(4-E) (6) N'-(4-E) (7) N'-(4-E) (7) N'-(4-E) (7) N'-(4-E) (8) N'-(4-E) (9) N'-(4-E) (9) N'-(4-E) (9) N'-(4-E) (9) N'-(4-E) (9) N'-(4-E) (1) N'-(

 $N-(4-ベンジルオキシフェニル)-N'-\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(228mg)をN,N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル(15m1/20m1)に溶解し、トリエチルアミン(4m1)を加えた後、20%水酸化パラジウム(1.18g)を加え、水素ガス雰囲気下室温で15時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、母液を濃縮した後、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を188mg、収率100%で得た。$ 

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 98 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 60 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 68 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 21 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 22 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 47 (s, 1H), 7. 60 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 61 (s, 1H), 8. 58 (s, 1H), 8. 59 (s, 1H), 8. 98 (s, 1H), 9. 03 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):431 (M+1)

#### 実施例234

N-(4-rv++v)  $-N'-\{4-[(6, 7-v)]$  -+ (270) -+ (270)

N-(4-E) に溶解し、トリエチルアミン(2m1)を加えた後、無水酢酸(0.5m1)を加えた後、無水酢酸(0.5m1)を

加え、室温で15時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35mg、収率68%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl  $_{3}$ , 500MHz) :  $\delta$  2. 31 (s, 3H), 4. 01 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 43 (d, J=5.5Hz, 1H), 7. 01 (d, J=8.6Hz, 2H), 7. 11 (d, J=9.2Hz, 2H), 7. 26 (brs, 1H), 7. 32 (d, J=9.2Hz, 2H), 7. 40 (s, 1H), 7. 45 (d, J=9.2Hz, 1H), 7. 56 (s, 1H), 7. 56 (brs, 1H), 8. 46 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):473 (M<sup>+</sup>)

### 実施例235

N-(3, 4, 5-h) メトキシフェニル)  $-N'-\{4-[(6, 7-i)]$  トキシー4ーキノリル) オキシ] フェニル} ウレア (271)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5m1)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1m1)を加えた後、トリフォスゲン(66mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に3, 4, 5-ジメトキシアニリン(76mg)を加え、19分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を76mg、収率87%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3.81 (s, 6H),

- 3.83(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.05(s, 3H),
- 6. 44 (d, J = 4. 9Hz, 1H), 6. 69 (s, 2H), 7. 12 (d,

J = 9.2 Hz, 2H, 7.41 (s, 1H), 7.41 (brs, 1H),

7. 48 (d, J = 8. 6Hz, 2H), 7. 57 (s, 1H), 7. 58 (s,

1 H), 8. 47 (d, J = 4, 9 Hz, 1 H)

質量分析値(FD-MS, m/z):505(M<sup>+</sup>)

### 実施例236

N-(2, 4-i)フルオロフェニル) $-N'-\{4-[(6, 7-i)]$ メトキシー4ーキノリル)オキシ] フェニル} ウレア (272)

6, 7-iジメトキシー4-(4-r)ミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2, 4-iジフルオロフェニルイソシアネート(120ml)を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を<math>128mg、収率84%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO- $d_{6}$ , 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H),

- 3. 95 (s, 3H), 6. 46 (d, J = 4. 9Hz, 1H), 7. 03~
- 7. 10 (m, 1H), 7. 22 (d, J = 9. 2Hz, 2H), 7. 28~
- 7. 35 (m, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H),
- 7. 59 (d, J = 9. 2 H z, 2 H), 8.  $0.5 \sim 8$ . 1.2 (m, 1 H),
- 8. 47 (d, J = 5. 5 H z, 1 H), 8. 5 2 (s, 1 H), 9. 1 5 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):451 (M<sup>+</sup>)

198

### 実施例237

 $N-(2, 5-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (273)$ 

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10m1)に加熱溶解した後、2, 5-ジフルオロフェニルイソシアネート(120m1)を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を<math>132mg、収率87%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H),

- 3. 95 (s, 3H), 6. 46 (d, J = 5. 5Hz, 1H), 6. 80~
- 6. 87 (m, 1H), 7. 23 (d, J = 9. 2Hz, 2H), 7. 27~
- 7. 33 (m, 1H), 7. 40 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H),
- 7. 59 (d, J = 8. 6Hz, 2H), 8. 03~8. 08 (m, 1H),
- 8. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H), 8. 78 (s, 1H), 9. 27 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):451 (M<sup>+</sup>)

### 実施例238

 溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を48mg、収率34%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d  $_{6}$ , 500MHz) :  $\delta$  3. 94 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 5. 14 (brs, 2H), 6. 43 (d, J=4. 9 Hz, 1H), 6. 51 (m, 1H), 6. 65 (d, J=2. 5Hz, 1H), 7. 17 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 48 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 56 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 83 (s, 1H), 8. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 10 (s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):464(M<sup>+</sup>),466(M<sup>+</sup>+2)

#### 実施例239

 $N - \{4 - [(6, 7 - ij + 1) - 4 - 1] - 1]$  N' - [2 - 1] カルボニルフェニル] ウレア (275)

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(100mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液にエチルー2ーアミノベンゾエート(84mg)を加え、2時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を86mg、収率52%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) :  $\delta$ 1. 37 (t, J=7Hz, 3H), 3. 94 (s, 3H), 4. 38 (q, J=7

Hz, 2H), 6. 47 (d, J=5Hz, 1H), 7. 1~8. 1 (m, 9H), 8. 38 (d, J=9Hz, 1H), 8. 47 (d, J=5Hz, 1H), 9. 92 (s, 1H), 10. 10 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z): 487 ( $M^+$ )

### 実施例240

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(131mg)をトルエン(13ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(2.6ml)を加えた後、トリフォスゲン(152mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に2ーメチルチオアニリン(0.11ml)を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(4/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29mg、収率14%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) : δ2. 50 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 6. 51 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 08~7. 15 (m, 1H), 7. 25~7. 35 (m, 3H), 7. 45 (s, 1H), 7. 48 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 58 (s, 1H), 7. 67 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 99 (d, J=7. 9Hz, 1H), 2, 1H), 8. 24 (s, 1H), 8. 53 (d, J=5. 5Hz, 1H), 9. 61 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):461 (M<sup>+</sup>)

### 実施例241

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(116mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を54mg、収率58%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 93 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 6. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 23 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 51 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 62 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 64 (s, 1H), 8. 15 (s, J=5. 5Hz, 2H), 9. 13 (s, 1H).

9. 43 (s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z):551(M<sup>+</sup>)

# 実施例242

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3-クロロプ

ロピルアニリン(66mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率37%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d  $_{6}$ , 500MHz) :  $\delta$ 1. 87~1. 94 (m, 2H), 3. 20~3. 27 (m, 2H), 3. 69 (t, J=6. 1Hz, 2H), 3. 93 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 6. 29 (t, J=6. 1Hz, 1H), 6. 41 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 14 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 50~7. 55 (m, 3H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 61 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 415 (M<sup>+</sup>)

### 実施例243

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(58mg)を加え、4分間加熱還流した。反応液に5-アミノー2-(4-フルオロ)フェノキシピリジン(95mg)を加え、19分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を74mg、収率79%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 44 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 01 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 12~7. 24 (m, 6H), 7. 38 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 59 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 01 (d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 19 (d, J=2. 4Hz, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 77 (s, 1H), 8. 89 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):526 (M<sup>+</sup>)

### 実施例244

 $N - \{4 - [(6, 7 - ij + 1) - 4 - 1]$  フェニル $\} - 1$  N' - (3 - ij + 1) フェニル $\} - 1$  ウレア (280)

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3ージメチルアミノアニリン(69mg)を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率89%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) :  $\delta$  2. 92 (s, 6H), 4. 01 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 6. 41 (d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 48 (d, J=8. 6Hz, 1H), 6. 56 (d, J=9. 2Hz, 1H), 6. 88 (s, 1H), 7. 08 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 14 (dd, J=7. 9, 8. 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 1H), 7. 41 (s, 1H), 7. 45 (d, J=9. 2Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 7. 67 (s, 1H), 8. 45 (d, J=4. 9Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z): 458 (M<sup>+</sup>)

### 実施例245

 $N-(2-ヒドロキシフェニル) -N' - \{4-[(6, 7-ジメトキシ-4$  -キノリル) オキシ] フェニル ウレア (281)

6, 7-ジメトキシー4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(105mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(2ml)を加えた後、トリフォスゲン(118mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-アミノフェノール(77mg)を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで洗浄後ろ過し、表題の化合物を86mg、収率56%で得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H),

- 3. 95 (s, 3H), 6. 45 (d, J = 4. 9Hz, 1H), 6. 73~
- 6. 88 (m, 3 H), 7. 20 (d, J=8. 6 Hz, 2 H), 7. 39 (s,
- $1 \, H)$ , 7. 52 (s,  $1 \, H$ ), 7. 59 (d, J = 8.  $6 \, Hz$ ,  $2 \, H$ ),
- 8.  $0.3 \sim 8$ . 0.8 (m, 1H), 8. 1.9 (s, 1H), 8. 4.7 (d, J =
- 5. 5 Hz, 1 H), 9. 46 (s, 1 H), 9. 95 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):431 (M<sup>+</sup>)

# 実施例246

 $N-(3-ヒドロキシフェニル) -N' - \{4-[(6,7-ジメトキシ-4-1)] -キノリル) オキシ] フェニル<math>N$  ウレア N

6, 7ージメトキシー4ー(4ーアミノフェノキシ)キノリン(115mg)をトルエン(12ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(2ml)を加えた後、トリフォスゲン(113mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に3ーアミノフェノール(73mg)を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで洗浄後ろ過し、表題の化合物を95mg、収率60%で得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 35~6. 42 (m, 1H), 6. 44 (d, J= 4. 9Hz, 1H), 6. 77~6. 85 (m, 1H), 6. 98~7. 08 (m, 2H), 7. 20 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 58 (d, J=8. 6Hz, 2H), 8. 47 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 57 (s, 1H), 8. 73 (s, 1H), 9. 31 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):431 (M<sup>+</sup>)

# 実施例247

 $N-(3-EFロキシカルボニルフェニル) -N' - {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (283)$ 

実施例197で得たN-(3-x)トキシカルボニルフェニル) $-N'-\{4-(6,7-3)$  フェニル $\{4-(6,7-3)$  カーキンリニル $\{4-(6,7-3)$  オキシー $\{4-(6,7-3)\}$  カーナン  $\{4-(6,7-3)\}$  カーナン  $\{4-(6,7-3)\}$  かいます  $\{4-(6,7-3)\}$  では  $\{4-(6,7-3)\}$  では

を加え、室温で30分間撹拌した。減圧下メタノールを留去した後、希塩酸を用いて中和することにより析出した結晶をろ取し、表題の化合物を67mg、収率38%で得た。

 $^{1}$  H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) :  $\delta$  3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 20 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 38~7. 65 (m, 7H), 8. 13 (s, 1H), 8. 46 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 88 (s, 1H), 8. 97 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z):459 (M<sup>+</sup>)

# 試験例1

本発明の化合物の薬理作用に関して、PDGF受容体を有することが知られている 培養ラットメサンギウム細胞を用いて、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用につい て検討を行なった。

# 1 ラットメサンギウム細胞の培養

Wistar-Kyoto系ラット(日本チャールズリバー社から入手)より腎臓を摘出し、シービング法(Nephron, <u>22</u>, 454 (1978))によって糸球体を採取した。これを、10%ウシ胎仔血清(以下、FCS と略す)を含むRPMI 1640 培地(以下、培地と略す)中にて37℃の条件で5%炭酸ガスインキュベーター内において培養した。糸球体由来接着性細胞を数回継代培養を行うことによりメサンギウム細胞を得た。初代より継代5代目以降に得られるメサンギウム細胞をアッセイに供した。

# 2 PDGF受容体自己リン酸化阻害作用の評価

メサンギウム細胞を24穴平底プレートに播種し、10%FCS を含む培地にて2日間培養した。細胞が1ウェル当たり約 $3\times10^4$  個となった時点で培地を0. 5%FCSを含む培地に交換し、さらに3日間培養して増殖を停止させた。培養液を除去し、接着した細胞を $500~\mu1$  の培地で洗浄後、0. 1%ウシ血清アルブミン(以下、BSAと略す)を含む培地を $250~\mu1$ 添加した。ジメチルスルホキシド(以下、DMSOと略す)に溶解させた被験薬物をこの培地に1.  $38~\mu1$  添加して混合後、37%で1時間インキュベートした。ヒト組み換え型血小板由来増殖因子BB鎖(以下、PDGF-BB と略す)を0. 1%BSAを含む培地に溶解させ、これを終濃度が50 ng/m1 となるように各ウェルに $25~\mu1$  ずつ添加し、37%で10分間インキュベートした。培地を除去し、 $500~\mu1$ のリン酸緩衝生理食塩水(pH7. 4)(以下、pBS と略す)で細胞を洗浄後、細胞に可溶化緩衝液(1% Triton X100、2mM オルトバナジル酸ナトリウム、1mM エチレンジアミン4

酢酸 2 ナトリウム(以下、EDTAと略す)を含むトリス緩衝生理食塩水(p H 7 . 4 %))を 5 0  $\mu$  1 添加した。 4  $\mathbb C$  で30分間以上放置することで細胞を可溶化し、その溶液に 1 %ラウリル硫酸ナトリウム(以下、SDS と略す)を含むトリス緩衝生理食塩水を等量添加しよく混合した。この溶液 2 0  $\mu$  1 について 7 . 5 % 濃度のポリアクリルアミドゲルでSDS 電気泳動を行った。電気泳動後、ゲル中の蛋白質をPVDFフィルターに電気的に転写し、このフィルターについてリン酸化チロシンに対するモノクローナル抗体を用いたウェスタンブロッティングを実施した。PDGF-BB の添加により自己リン酸化を受けたPDGF受容体(分子量:約180 KDa)のバンドをデンシトメーターにて定量し、薬物を添加していないウェルにおけるPDGF-BB 添加によるPDGF受容体の自己リン酸化量を 1 0 0 %、薬物およびPDGF-BB を添加していないウェルにおける自己リン酸化量を 0 %として、各ウェルの自己リン酸化率を換算した。

被験薬物の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるPDGF受容体自己リン酸化に対する阻害率を求め、これから回帰直線式を決定して、被験薬物のPDGF 受容体自己リン酸化 50%阻害濃度( $1C_{50}$ )を算出した。

本発明の化合物のPDGF受容体自己リン酸化 5.0 %阻害濃度( $1.0_{50}$ )は 1.0.0  $\mu$  M以下を示すものである。

本発明の好ましい化合物群の代表例に関して、メサンギウム細胞におけるPDGF 受容体自己リン酸化 5.0 %阻害濃度( $I.C_{50}$ )の結果を第 2 表にまとめて示す。

第 2 表

# PDGF受容体自己リン酸化

	PDGF受容体自己リン酸化
化合物番号	阻 害 濃 度(Ι C <sub>50</sub> :μ M)
(2)	0. 44
(6)	0.45
(8)	0. 10
(16)	0. 05
(29)	0.80
(32)	0. 30
(43)	0.005
(44)	0. 006
(45)	0. 014
(46)	0. 021
(47)	0. 043
(49)	0. 018
(50)	0. 067
(51)	0. 009
(52)	0. 03
(53)	0. 010
(54)	0.003
(55)	0. 003
(56)	0. 004
(57)	0.006
(58)	0. 002
(59)	0. 004
(60)	0. 004
(63)	0. 40
(66)	0. 13
(67)	0. 11
(68)	0. 44

(69)
(74)
(75)
(79)
(94)
(113)
(114)
(131)
(133)
(135)
(138)
(139)
(163)
(165)
(166)
(167)
(168)
(169)
(170)
(172)
(173)
(174)
(175)
(188)
(189)
(190)
(192)
(194)
(195)
(196)
(197)
(198)

0.05 0.34 0.18 0.34 0.023 0.0040.0040.003 0.0070. 043 0.0140.005 0.005 0.010 0.011 0.004 0.006 0.0040.018 0.010 0.016 0.002 0.006 0.006 0.011 0.021 0.004 0.014 0.079 0.031 0.010 0.011

WO 97/17329 PCT/JP96/03229

(199)
(200)
(220)
(224)
(225)
(226)
(227)
(228)
(229)
(230)
(231)
(232)
(233)
(234)
(235)
(236)
(237)
(238)
(239)
(240)
(241)
(242)
(243)
(244)
(245)
(246)
(247)
(248)
(249)
(250)
(251)
(253)
(100)

0.003 0.004 0.009 0.087 0. 047 0. 011 0.073 0.055 0.037 0. 034 0.019 0.018 0.013 0. 024 0. 043 0.055 0.075 0.016 0.005 0. 15 0.018 0.018 0. 014 0.009 0.006 0.013 0.009 0.063 0.0410.017 0.036 0.007

(254)	0.	007
(255)	0.	0 1 5
(256)	0.	0 0 4
(257)	0.	007
(258)	0.	007
(259)	0.	0 0 5
(260)	0.	002
(261)	0.	0 1 0
(262)	0.	002
(263)	0.	0 0 4
(265)	0.	0 0 5
(266)	0.	001
(267)	0.	1 5
(268)	0.	007
(269)	0.	8 0 0
(270)	0.	006
(271)	0.	0 0 4
(272)	0.	003
(273)	0.	0 0 5
(274)	0.	0 3 6
(276)	0.	0 0 5
(278)	0.	003
(279)	0.	029
(281)	0.	012
(282)	0.	8 0 0
(283)	0.	002
(288)	0.	024
(289)	0.	0 3 2
(290)	0.	055

## 試験例2

# <u>メサンギウム増殖性腎炎ラットに対する作用</u>

1群6匹の雄性 Wistar-Kyoto ラット(7週齢)(日本チャールズリバー社から入手))を用いた。抗ラットThy1.1に対するモノクローナル抗体である OX-7 (Pathol. Int., 45, 409(1995)を用いて調製した)を1.2g/kgの用量でラットに尾静脈投与し、メサンギウム細胞増殖と細胞外マトリックス増生を伴なう糸球体腎炎を惹起させた。薬物は媒体である1%クレモフォール水溶液に懸濁させ、OX-7投与翌日より1日2回、8日間連続経口投与した。糸球体病変が著しくなる9日目にラットをエーテル麻酔下で解剖し、左腎を摘出しホルマリン固定した。これをパラフィン包埋後、薄切し、切片は過ヨウ素酸シッフ試薬により染色した。各標本について任意に20個の糸球体を選び、硬化病変を以下の5段階でスコア化した。

0: 糸球体内に硬化病変を認めない

1: 糸球体内に25%以下の硬化病変を認める

2: 糸球体内に25~50%の硬化病変を認める

3: 糸球体内に50~75%の硬化病変を認める

4: 糸球体内に75~100%の硬化病変を認める

各標本の糸球体硬化の平均スコアを算出し、糸球体硬化の程度を定量化した。 薬物投与群の平均糸球体硬化スコアを媒体のみを投与した群の平均糸球体硬化スコアと比較し、糸球体硬化の抑制率(%)を算出した。有意差検定はBartlett法により等分散性の検定を行った後、Dunnet法により行った。 化合物番号32の化合物の糸球体硬化抑制率(%)を以下に示す。

1回投与量	糸球体硬化抑制率(%)	有意差
1 0 mg/kg	11.7	P < 0.05
3 0 mg/kg	10.2	P < 0. 05
$1~0~0\mathrm{mg/kg}$	13.7	P < 0.01

以上の結果から、化合物番号32の化合物はメサンギウム増殖性腎炎の糸球体 硬化病変に対して改善作用を示すことが判明した。

# 試験例3

# 抗腫瘍活性

1 化合物番号43の化合物のマウス白血病細胞(P388)に対する抗腫瘍 効果

化合物番号43の化合物は、腫瘍細胞を接種したマウスに対して以下の通り延 命効果を示した。

マウス白血病細胞P388細胞(ATCCから入手)を $1\times10^6$ 個腹腔内に接種した $CDF_1$ マウス(日本SLC社から入手)の腹腔内に9日間連日、100mg/kgとなるるように被験化合物を投与したところ、対照群に対して130%の延命効果が認められた。

2 化合物番号43の化合物のヒトグリオーマ細胞(GL07)に対する抗腫 瘍効果

化合物番号43の化合物は、臨床効果を反映しているヌードマウス・ヒト癌系 において以下の通り抗腫瘍効果を示した。

ヒトグリオーマ細胞GL07 (実験動物中央研究所から入手)をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が100mm<sup>3</sup>程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均

以上の結果から、本発明による化合物番号43の化合物は、抗腫瘍活性を有することが判明した。

3 本発明の化合物のヒトグリオーマ細胞(GL07)に対する抗腫瘍効果 各化合物は、臨床効果を反映しているヌードマウス・ヒト癌系において以下の 通り抗腫瘍効果を示した。

2と同様に、ヒトグリオーマ細胞GL07(実験動物中央研究所から入手)を ヌードマウスに移植し、腫瘍体積が $100 \,\mathrm{mm}^3$  程度になった時点で各群の腫瘍体 積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、 $50 \,\mathrm{mg/kg}$ となるよう に被験化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、一日一回経口投与した。投与開 始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のx日目の腫瘍体積をCx、被験化合物投 与群の腫瘍体積をTxとし、腫瘍増殖抑制率(TGIR)= (1-Tx/Cx)×100を求めた。これらの結果を第3表に示す。

第3表

化合物番号	在例子是一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个一个
(44)	7 8
(45)	6 8
(52)	8 6
(56)	5 2
(57)	6 4
(58)	5 7
(59)	8 2
(165)	7 0
(168)	5 6
(173)	5 4
(190)	5 0
(191)	5 0
(194)	5 9
(225)	5 8
(227)	7 8
(229)	8 1
(235)	7 8
(236)	8 4
(237)	7 4
(242)	6 2
(244)	7 3
(254)	8 5

(255)	8 6
(260)	5 2
(262)	8 7
(264)	6 3
(267)	6 5
(272)	8 4

# 4 化合物番号43および化合物番号58の化合物の各種腫瘍細胞に対する抗 腫瘍効果

2の方法と同様にしていくつかの腫瘍細胞(各細胞は実験動物中央研究所から入手)をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が100m<sup>3</sup>程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、100mg/kgとなるように被験化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、一日一回腹腔内投与した。これらの腫瘍増殖抑制率(TGIR)の結果を第4表に示す。

第4表

		腫瘍増殖	直抑制率
細胞種	癌種	(TG	I R%)
		(43)	(58)
COL-1	colon	6 8	7 4
S t - 4	stomach	7 8	8 6
L-27	lung	8.3	9 6

以上の結果から本発明の化合物は様々な癌種に対して抗腫瘍効果を有することが判明した。

# 試験例4

# コラーゲン誘導関節炎マウスに対する作用

一群9~10匹の雄性DBA/1JNCrjマウス(9週齢)(日本チャールズリバー社から入手)を用いた。5mlのウシ由来II型コラーゲン0.3%含有溶液(K-41,コラーゲン技術研修会)、15mgのMycobacterium tuberculosis H37Ra(Difco Labs.から入手)、2.5mlの生理食塩液および7.5mlの不完全フロインドアジュバンド(Difco Labs.から入手)からエマルジョンを調製し、マウスの尾根部に3週間の間隔で2回、1匹当たり0.1ml皮下投与し関節炎を誘導した。薬物はクレモフォールとDMSOをそれぞれ10%含む生理食塩液の媒体に懸濁させ、2回目のエマルジョン投与前日から16日間連日腹腔内投与した。関節炎発症の指標となるマウス4肢の膨張の有無を毎日観察した。

化合物番号43の化合物のコラーゲン誘導性関節炎の累積発症率(%)を以下 に示す。

1回投与量	発症個体数/使用動物数	累積発症率(%)
媒体群	7/10	7 0
$1~0\mathrm{mg/kg}$	1/ 9	1 1
$1~0~0\mathrm{mg/kg}$	0/10	0

以上の結果から化合物番号43の化合物はコラーゲン誘導性関節炎の発症を抑制することが判明した。

# 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、異常な細胞増殖に対する阻害作用、より詳しくは、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用を有することから、白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの多くの疾患の治療に有用である。よって、これらの治療を必要とするヒトおよびヒト以外の動物の治療に多大に貢献し得るものである。

# 請求の範囲

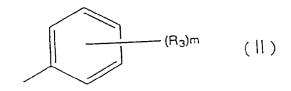
1. 下式(I)で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩:

$$R_1O$$
 $W$ 
 $R_2O$ 
 $N$ 
 $(1)$ 

 $\{$ 式中、R  $_1$  およびR  $_2$  は個別にH、C  $_1$   $^-$  C  $_5$   $^-$  アルキルであるか、あるいは R  $_1$  とR  $_2$  は一緒になってC  $_1$   $^-$  C  $_3$  のアルキレンを形成するものであり、Wは C H またはN であり、

- 1. WがCHの場合、
- (a) XはOまたはSであり、Qは、

# 式(II):



[式中、mは1, 2または3であり、 $R_3$ は個別にCN、OH、Nロゲン、 $C_1-C_5$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシまたは $C_2-C_4$ アシルである]で示されるフェニル基であるか、

221

式 (III):

$$\frac{1}{|I|} (R_3)^m \quad (|I|)$$

# 式 (IV):

$$R_4$$
 $(R_3')m$ 
 $(IV)$ 

[式中、mおよびR  $_3$  'は上記と同意義であり、R  $_4$  はH、C  $_1$   $_1$   $_2$   $_5$  アルキルまたはC  $_1$   $_1$   $_2$   $_4$  アシルである]で示される基であり、

(b) Xto, SstttCH $_2$ roso, Qt,

# 式(V):

$$\begin{array}{ccc}
R_5 & R_5 \\
N & N \\
N & K
\end{array}$$

$$\begin{array}{cccc}
R_5 & R_5 \\
N & K
\end{array}$$

$$\begin{array}{cccc}
R_5 & R_5 \\
N & K
\end{array}$$

$$\begin{array}{cccc}
R_5 & R_5 \\
N & K
\end{array}$$

$$\begin{array}{cccc}
R_5 & R_5 \\
N & K
\end{array}$$

[式中、j および k は個別に 0 または 1 であり、  $R_5$  は個別に H または  $C_1$  で  $_4$  アルキルであり、 A は  $C_1$  ー  $C_8$  アルキル、  $C_1$  ー  $C_5$  アルケニル、 環状 (  $C_3$  ー  $C_1$  の) アルキル、  $C_1$  ー  $C_4$  アルコキシカルボニル、 フェニル、 ナフチル、 フリル、 チエニル、 ベンゾイル、 置換ベンゾイルまたは  $C_2$  ー  $C_4$  アシル

であるか、1個または2個の窒素原子を有し、かつ、場合により窒素、酸素およ び硫黄から選択されるもう1個のヘテロ原子を有していてもよい5-または6-員の単環式のヘテロアリール基あるいは9-または10-員の双環式のヘテロア リール基であり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロ アリール基は、CN、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、 $ハロゲン、<math>C_1-C_5$ アルキル、 環状  $(C_3 - C_{10})$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 - C_4$  アルコキシ カルボニル、 $C_1 - C_5$ アシル、 $C_1 - C_5$ アシロキシ、 $C_1 - C_3$ アルキレン ジオキシ、 $C_1 - C_4$  アルキルアミノ、ジー( $C_1 - C_4$  アルキル)アミノ、  $CO_2H$ ,  $CONH_2$ ,  $N-(C_1-C_4TN+N)$  T > F, N, N-9- $(C_1 - C_4 r \mu + \mu) r \in F, C_2 - C_4 r \mu + \mu r \in F, F = 0$ ル、 $C_1 - C_\Delta$ アルキルチオ、フェニル、置換フェニル、フェノキシ、置換フェ ノキシ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、フェニル( $C_1-C_4$ アルキル)、 置換フェニル( $C_1 - C_\Delta$ アルキル)、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、 ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、 モルホリニル、キノリル、キナゾリニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたは  $C_2$   $-C_4$  アシルから選択される $1\sim5$  個の置換基を有していてもよく、B は、 O, S, NH, NCN,  $NR_6$  station, (CCT)  $R_6$  CCT  $R_6$  CCTキルである)である]であり、

2. WがNの場合、XはO、SまたはC H  $_2$  であり、Qは、式 (V):

$$\begin{array}{ccc}
R_5 & R_5 \\
N)j & N)k \\
B & (V)
\end{array}$$

[式中、j、k、R $_5$ 、AおよびBはいずれも上記と同意義である] である。}

- 2. 式(I)中、WがCHであり、XがOまたはSであり、Qが式(II)、式(III)または式(IV)で示される、請求項1に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。
- 3. 式(I)中、WがCHであり、XがOであり、Qが式(II)、式(III)または式(IV)で示される、請求項1に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。
- 4. 式(I)中、XがO、Sまたは $CH_2$ であり、Qが式(V)で示される、請求項1に記載のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。
- 5. 式(I)中、 $R_1$ および $R_2$ が個別に $C_1$ - $C_5$ アルキルであり、Qが式(V)[式(V)中、jおよびkが0であり、Bは、O、S、 $NOR_6$ (ここで、 $R_6$ は $C_1$ - $C_5$ アルキルである)である]で表わされる、請求項1に記載のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。
- 6. 式(I)中、R $_1$ およびR $_2$ が個別にC $_1$ -C $_5$ アルキルであり、Qが式(V)[式(V)中、 $_1$ が $_0$ でありかつ $_k$ が $_1$ であるか、または $_1$ が $_1$ でありかつ $_k$ が $_0$ であり、R $_5$ が水素またはメチルであり、Bは、O、S、NH、NCN、NR $_6$ またはNOR $_6$ (ここで、R $_6$ はC $_1$ -C $_5$ アルキルである)である]で表わされる、請求項 $_1$ に記載のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

ノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。 8. 式 (VI):

$$R_1O$$
 $R_2O$ 
 $N$ 
 $W$ 
 $(VI)$ 

[式中、WはCHまたはNであり、R  $_1$  およびR  $_2$  は個別にC  $_1$   $^-$  C  $_5$   $^-$  アルキルであり、Aはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソプチル、s  $^-$  ブチル、t  $^-$  ブチル、ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ドリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s  $^-$  ブチル、t  $^-$  ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノまたはブトキシから選択される1~5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

## 9. 式(VII):

$$\begin{array}{c|c} R_5 & R_5 \\ \hline (N)i & (N)k \\ \hline R_10 & W \\ \hline R_20 & N \end{array}$$

# 10. 式(VIII):

H、NCN、 $NR_6$  または $NOR_6$  (ここで、 $R_6$  はメチル)である]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

# 11. 式(IX):

$$\begin{array}{c|c}
R_5 & R_5 \\
N & N \\
N & A
\end{array}$$

$$R_1O \qquad W \qquad (IX)$$

$$R_2O \qquad N$$

アミド、エチレンジオキシ、フェニル、フェノキシ、置換フェニル、ベンゾイル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、またはキナゾリニルから選択される1~5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

- 12. 式 (VI) 中、WがCHである、請求項8に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。
- 13. 式 (VII ) 中、Wが C H である、請求項9に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。
- 14. 式 (VIII) 中、WがCHである、請求項10に記載のキノリン誘導体 およびそれらの薬学的に許容できる塩。
- 15. 式(IX)中、WがCHである、請求項11に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

### 16. 式(X):

[式中、WはCHまたはNであり、R $_1$ またはR $_2$ は個別にC $_1$ -C $_5$ アルキルであり、R $_5$ は個別に水素またはメチルであり、AはC $_1$ -C $_5$ アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、C $_1$ -C $_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、ベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、またはアリール基は、OH、CO $_2$ H、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ジー(C $_1$ -C $_4$ アルキル)アミノ、エチレンジオキシ、アセトキシ、メチルチオ、C $_1$ -C $_4$ アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、C $_1$ -C $_4$ アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される1~5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

# 17. 式(XI):

[式中、WはCHまたはNであり、R $_1$ またはR $_2$ は個別にC $_1$ -C $_5$ アルキルであり、R $_5$ は個別に水素またはメチルであり、AはC $_1$ -C $_5$ アルキル、シクロペンチル、シクロペキシル、シクロペプチル、アリル、C $_1$ -C $_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、ベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、またはアリール基は、OH、CO $_2$ H、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ジー(C $_1$ -C $_4$ アルキル)アミノ、エチレンジ

オキシ、アセトキシ、メチルチオ、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される $1\sim 5$  個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

- 19. 式 (I) 中、WがCHであり、 $R_1$ 、 $R_2$  がともにメチルであり、  $R_5$  がともに水素である、請求項16 に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩。

リン、4-(3, 4-i)メトキシフェノキシ)-6, 7-iジメトキシキノリン、6, 7-iジメトキシー4-(1-t)フチルオキシ)キノリン、6, 7-iジメトキシー4-(5-t)トキシー1-tフチルオキシ)キノリン、10、11、11、12、13、14、14、15 と 15 と 15 と 15 と 15 と 16 と 17 と 1

21.  $(4-n-77\mu)7x=2\mu)$   $\{4-[(6,7-93)++9-4-+1)^2 + 2-1$ 

サミド、 $N-\{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル\}$ -(4-n-7チルフェニル)カルボキサミド、 $N-\{4-[(6,7-3)]$ キシー4ーキノリル)オキシ]フェニル}ー(4ープトキシフェニル)カルボキ サミド、 $N-\{4-[(6,7-i) x + + i) - 4 - + i \}$  フェニル -(4-70ロモフェニル)カルボキサミド、 $N-\{4-[(6,7-3)]$ メトキシ -4-キノリル) オキシ] フェニル} -シクロペンタンカルボキサミド、N-(4-n-7チルフェニル)  $-N'-\{4-[(6,7-3)]$  カーシャトキシー 4-4リル) オキシ] フェニル $\}$  ウレア、N-(4-t-7)チルフェニル) -N'- $\{4-[(6,7-i)] + (4-i) + (4-i$ -(2-1)-4-キノリル)オキシ]フェニル)ウレア、N-(3-トリフルオロメチルフ ェニル)  $-N' - \{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェ$  $7-ジメトキシー4-キノリル) オキシ] フェニル<math>\}$  ウレア、N-(2-メトキ)フェニル $\}$  ウレア、N-(3-1) トキシフェニル $)-N'-\{4-(6,7-1)\}$ ジメトキシー4ーキノリル)オキシ]フェニル}ウレア、Nー(4ーメトキシフ ェニル)  $-N' - \{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェ$ ニル $\}$  ウレア、N-(2-7)ルオロフェニル $)-N'-\{4-[(6,7-3)]$ トキシー4ーキノリル)オキシ]フェニル}ウレア、N-(3-フルオロフェニ ウレア、N-(4-7)ルオロフェニル)  $-N'-\{4-[(6,7-3)]$ -4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N-(4-アセチルフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレ ア、 $N-\{4-[(6,7-i)xh+i)-4-i+J)$ リル) オキシ] フェニル} -

 $N' - n - \mathcal{I}_{0} = \mathcal{I}_{0} + \mathcal{I}_{0} +$ +シ-4-キノリル)オキシ]フェニルウレア、N-(2-フルオロフェニル)  $-N' - \{4-[(6, 7-i)] + 1-i) + 1-i +$ ウレア、 $N-(2-メトキシフェニル)-N'-\{4-[(6,7-ジメトキシ$ -4-++ゾリニル) オキシ] フェニル ウレア、<math>N-(3-+++)フェニル $-N' - \{4 - [(6, 7 - i) + i) - 4 - i + i) + i \}$ ウレア、N-(4-)トキシフェニル) $-N'-\{4-[(6,7-)]$ メトキシ -4-キナゾリニル)オキシ]フェニル $\}$ ウレア、N-n-ブチル $-N'-\{4\}$ -[(6, 7-i)] + i +**{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} [4ーモルホリノフェ** [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | [-1] | ーピロリジノフェニル] メタノン、{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキ シ]フェニル} [4ーピペリジノフェニル] メタノン、N-(2,4ージクロロフェニ  $\nu$ )-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア、N-(3. 4ージクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェ ニル $\}$ ウレア、N-(3,5-i)クロロフェニル $)-N'-\{4-[(6,7-i)]$ メトキシ-4-キ ノリル)オキシ]フェニル}ウレア、N-(4ークロロー2ーメチルフェニル)-N′ -{4 -[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア、N-(3ーアミノー 4-0ロロフェニル)- $N' - \{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニ$ ル} ウレア、N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2 ーピリジルメチル)ウレア、 $N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N'-\{4-[(6,7-ジ$ メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル $\}$ ウレア、N-(2,4,5-1)カーフルオロフ ェニル) $-N' - \{4 - [(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} ウレア、N-$ 

リル)オキシ]フェニル}ウレアから選択される、請求項1に記載の式(I)で表わされる化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩。

- 22. 請求項1~21のいずれか一項に記載の血小板由来成長因子受容体自 己リン酸化阻害作用を有する化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からな る群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する薬学的組成物。
- 23. 請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的 に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有す る腫瘍の治療に使用可能な薬学的組成物。
- 24. 請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的 に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有す る乾癬の治療に使用可能な薬学的組成物。
- 25. 請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的 に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有す るアテローム性動脈硬化症治療に使用可能な薬学的組成物。
- 26. 請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的 に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有す る経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄の治療に使用可能な薬学的組 成物。
- 27. 請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的 に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有す る糸球体腎炎治療に使用可能な薬学的組成物。
- 28. 請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的 に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有す る臓器線維症の治療に使用可能な薬学的組成物。
  - 29. 請求項1~21のいずれか―項に記載の化合物およびそれらの薬学的

に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する白血病の治療に使用可能な薬学的組成物。

- 30. 請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する関節リウマチの治療に使用可能な薬学的組成物。
- 31. 請求項5、8、12のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬 学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含 有する糸球体腎炎治療に使用可能な薬学的組成物。
- 32. 請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する腫瘍の治療に使用可能な薬学的組成物。
- 33. 請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する白血病の治療に使用可能な薬学的組成物。
- 34. 請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する関節リウマチの治療に使用可能な薬学的組成物。
- 35. 異常増殖の腫瘍の治療を要する患者に治療有効量の請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる異常増殖の腫瘍の治療方法。
- 36. 乾癬の治療を要する患者に治療有効量の請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる乾癬の治療方法。
- 37. アテローム性動脈硬化症の治療を要する患者に治療有効量の請求項1 ~21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなるアテローム性動脈

## 硬化症の治療方法。

- 38. 経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄の治療を要する患者に治療有効量の請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄の治療方法。
- 39. 糸球体腎炎の治療を要する患者に治療有効量の請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる糸球体腎炎の治療方法。
- 40. 臓器線維症の治療を要する患者に治療有効量の請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる臓器線維症の治療方法。
- 41. 白血病の治療を要する患者に治療有効量の請求項1~21のいずれか 一項に記載の化合物を投与することからなる白血病の治療方法。
- 42. 関節リウマチの治療を要する患者に治療有効量の請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる関節リウマチの治療方法。
- 43. 糸球体腎炎の治療を要する患者に治療有効量の請求項5、8、12のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる糸球体腎炎の治療方法。
- 44. 腫瘍の治療を要する患者の治療有効量の請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる 腫瘍の治療方法。
- 45. 白血病の治療を要する患者に治療有効量の請求項7、10、11、 14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物を投与することか らなる白血病の治療方法。
- 46. 関節リウマチの治療を要する患者に治療有効量の請求項7、10、 11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物を投与する ことからなる関節リウマチの治療方法。
- 47. **薬学的組成物を製造す**るための、請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物の使用。

PCT/JP96/03229

- 48. 抗腫瘍剤を製造するための、請求項7、10、11、14、15、 16、17、19のいずれか一項に記載の化合物の使用。
- 49. 関節リウマチ治療剤を製造するための、請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03229

Int 401	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  C16 C07D215/20, 215/22,  /12, 405/12, 409/12, 491/05  to International Patent Classification (IPC) or to be	66, A61K31/47, 31/505	8, 239/93,
B. FIE	LDS SEARCHED		
Int	ocumentation searched (classification system followed . C16 C07D215/20, 215/22, /12, 405/12, 409/12, 491/05	215/36, 239/74, 239/88	3, 239/93,
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the	extent that such documents are included in the	ne fields searched
	lata base consulted during the international search (name ONLINE	e of data base and, where practicable, search t	erms used)
C. DOCU	JMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where	appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 6-507643, A (Rhone-Pou International (Holdings) I September 1, 1994 (01. 09. & WO, 92/20642, A	nc.),	1-34, 47-49
Y	US, 5480883, A (Rhone-Poul Pharmaceuticals Inc.), January 2, 1996 (02. 01. 9		1-34, 47-49
Y	JP, 60-120872, A (Kyowa Ha June 28, 1985 (28. 06. 85)	kko Kogyo Co., Ltd.), (Family: none)	1-34, 47-49
Y	JP, 57-158780, A (Bristol-September 30, 1982 (30. 09 & US, 4343940, A & DE, 320	. 82)	1-43, 47-49
Furthe	r documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.	
"A" docume to be of "E" earlier d	categories of cited documents:  at defining the general state of the art which is not considered particular relevance  ocument but published on or after the international filing date at which may throw doubts on priority claim(s) or which is	"X" document of particular relevance; the considered novel or cannot be consider	ition but cited to understand evention daimed invention cannot be
cited to special r	establish the publication date of another citation or other eason (as specified) at referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	"Y" document of particular relevance; the considered to involve an inventive sucombined with one or more other such do	tep when the document is cuments, such combination
"P" docume: the prior	nt published prior to the international filing date but later than ity date claimed	being obvious to a person skilled in the "&" document member of the same patent for	
Date of the a	ctual completion of the international search	Date of mailing of the international search	h report
Janu	ary 10, 1997 (10. 01. 97)	January 21, 1997 (2	21. 01. 97)
	ailing address of the ISA/	Authorized officer	
	nese Patent Office		
Facsimile No	).	Telephone No.	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03229

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	rnational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. X	Claims Nos.: 35 - 46 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 35 to 46 pertain to methods for treatment of the human
body	by therapy.
2.	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
THIS INTE	mational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark	on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.
	No protest accompanied the payment of accompanied the accompanied the payment of accompanied the accom

#### 国際調査報告

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93, 401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K31/47, 31/505

### B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CI' C07D215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93, 401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K31/47, 31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

### C. 関連すると認められる文献

引用文献の	J C 8次の り4 にる 大脈	関連する
カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y		1-34, 47-
İ	ウルディングス) インコーポレイテッド) 1. 9月. 1994 (01. 09. 94)	4 9
	&WO, 92/20642. A	
Y	US, 5480883. A (ローヌープーラン ローラー ファーマシューティカル	1-34, 47-
	インコーポレイテッド) 2. 1月. 1996 (02. 01. 96)	4 9
	(ファミリーなし)	
Y	JP, 60-120872, A (協和発酵株式会社) 28. 6月. 1985 (28.	$1 - 3 \ 4$ , $4 \ 7 -$
	06.85) (ファミリーなし)	4 9
	JP, 57-158780、A (プリストルーマイヤーズ・カンパニー) 30. 9月	1-43, $47-$
Y	. 1982 (30. 09. 82) &US, 4343940, A&DE, 320377	4 9
	0, A	
j		
1		

#### C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

- \* 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、 -般的技術水準を示す もの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「〇」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理 論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
10.01.97	21.01.97
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官(権限のある職員) 佐野整博
日本国特許庁(ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの1の続き)
法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作
成しなかった。
MA C 1 & N ™ 2 1 C 0
1     「製造の毎回」 0 に 1 / 2   14   その同胞額を機関が確実すようでした悪しわい私をにクラエー・・
1. 🛛 請求の範囲 35-46 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
人の身体の治療による処置方法である。
2. 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3請求の範囲 は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第 2 文及び第 3 文の規定に
従って記載されていない。
第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの2の続き)
THE ASSET IN AMERICAN SECTIONS (ASSETS ASSETS)
かにはなてトネル・の定義の(原本・1)しの為明人もてしての定義の祖本権関連がある
次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
'
1
1 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求
の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追
to the test of the sea of the test of the sea of the se
加調金手数科の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納
一付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載
されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
The Transfer Book Survey States of the States
追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
追加調査手数料の異議の申立てに関する注意  「
追加調査手数料の異議の申立てに関する注意  」 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  「追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。